

DIE PRIMARE HODENATROPHIE
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER
CONGENITALEN HODENSCHÄDIGUNGEN

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Karl Kapp
aus
Werneck

Würzburg 1958

73 3

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität
Würzburg

Vorstand: Prof. Dr. med. H. Schuermann

DIE PRIMÄRE HODENATROPHIE
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER
CONGENITALEN HODENSCHÄDIGUNGEN

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Karl Kapp
aus
Werneck

Würzburg 1958

Referent: Privatdozent Dr. med. Rudolf Doe pfmer

Korreferent: Professor Dr. med. Hans Schuermann

Tag der Promotion: 13. 3. 58

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät d
Universität Würzburg

Gliederung

Die primäre Hodenatrophie unter besonderer Berücksichtigung der congenitalen Hodenschädigungen.

- I. Häufigkeit der Infertilität beim Manne
- II. Definition der primären Hodenatrophie
- III. Entwicklung des Hodens und pränatales Hodenbild
- IV. Histologisches Hodenbild in der Kindheit und in der Entwicklungs- oder Reifephase
 1. die statische Phase
 2. die Wachstumsphase
 3. die Entwicklungs- oder Reifephase
- V. Der Erwachsenenhoden:
 1. die Sertolizellen
 2. das Keimepithel
 3. die Tubuluswand
 4. das interstitielle Gewebe
 5. Erscheinungsbild des alternden Hodens.
- VI. Untersuchungen bei männlichen Fertilitätsstörungen:
 - A. Anamnese
 - B. Allgemeinbefund
 - C. Leydigzellfunktion
 - D. Tubulusfunktion
 - E. Gonadotropin- und 17 Ketosteroidausscheidung im Urin
 - F. Die Hodenbiopsie:
 - a. allgemein pathologische Hodenveränderungen
 - b. Biopsiefunde bei Oligospermie
 - c. Biopsiefunde bei Azoospermie
 1. die germinale Aplasie:
Congenitale germinale Aplasie
Sertoli cell only Syndrom
 2. spermiogenetischer Stopp
 3. die postpuberale Tubulussklerose und die Peritubulärfibrose.

- VII. Congenitale Mißbildungen und vor der Pubertät erworbene Hodenschädigungen.
- A. die Agenesie der Hoden
 - B. Anorchie und Hodenaplasie
 - C. Die congenitale germinale Aplasie
 - D. Ursachen einer Hodenatrophie in der Kindheit
- VIII. Hypogonadismus beim Knaben und verzögerte Entwicklung
- IX. Die Ätiologie der primären Hodenatrophie:
- A. Mangelernährung und Hypovitaminosen
 - B. Hodenatrophie bei anoxämischen Zuständen und Kachexie
 - C. Hodenatrophie bei Alkoholismus und Lebercirrhosen
 - D. Beeinträchtigung der Spermiogenese durch Eingriffe am dominanten Grenzstrang
 - E. Fertilitätsstörungen bei Paraplegien
 - F. Hodenatrophie bei Dystrophia myotonica
 - G. Die Röntgenschädigung des Keimepithels
- X. Behandlung der primären Hodenatrophie
- XI. Krankengeschichten von Patienten mit primärer Hodenatrophie
- XII. Literaturangaben.

Die primäre Hodenatrophie unter besonderer Berücksichtigung der congenitalen Hodenschädigungen.

I. Häufigkeit der Infertilität beim Manne.

Die Schuld an einer kinderlosen Ehe wurde früher meist der Frau zugesprochen, da in Unkenntnis der Dinge eine erhaltene Potentia coeundi beim Manne von vielen als Fertilitätszeichen gewertet wurde. Erst in den letzten 30 Jahren wurde der männlichen Infertilität im Rahmen einer sterilen Ehe ein wachsendes Interesse zuteil, wie aus den Arbeiten von Huhner 1913, Cary 1916, Giles 1919, Moench und Mitarbeitern 1931, Meaker 1934, Hotchkiss 1936, Lane-Roberts und Mitarbeitern 1939, Mazer und Israël 1940, Weisman 1941 und Joël 1943 hervorgeht. Diese Arbeiten zeigten, daß ein großer Teil der sterilen Ehen durch eine männliche Infertilität bedingt ist. So fand Kehler 1879 in 35% der sterilen Ehen eine männliche Infertilität, Engelmann 1901 in 25%, Huhner 1913 in 59%, Dickinson und Cary 1927 in 31,25%, Moench 1936 in 64,4%, Hotchkiss 1936 in 25%, Sangree 1937 und 1940 in 50% und Mazer und Israël 1940 in 40%. Durchschnittlich dürften also nach diesen Angaben etwa 30—50% der sterilen Ehen durch eine Infertilität des Mannes bedingt sein. Welche große Bedeutung dem Sterilitätsproblem daneben überhaupt zukommt, ist aus der Tatsache ersichtlich, daß nach Weyeneth etwa 10% aller Ehen in Europa wie anderswo auch heute noch steril bleiben.

II. Definition der primären Hodenatrophie:

Man unterscheidet 2 große Gruppen einer Hodenschädigung, die als primäre und sekundäre Hodenatrophie bezeichnet werden. Bis vor wenigen Jahren bestand für den Kliniker keine Möglichkeit beide zu trennen. Durch die systematischen Untersuchungen von Heller und Nelson, Howard, Klinefelter, McCullagh und Mitarbeitern, die neben der histologischen Untersuchung von Biopsiematerial, gleichzeitig die Höhe der gonadotropen und androgenen Wirkstoffe im Urin bestimmten, ist auch für den Kliniker eine Einordnung und Systematisierung beider Krankheitsgruppen möglich geworden.

Die sek. Hodenatrophie ist dabei nach dem heutigen Wissensgut Folge einer ungenügenden Stimulierung durch die gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens, bzw. Folge einer Störung der hypothalamischen Kontrollfunktion, während der primären Hodenatrophie eine Schädigung der Gonaden selbst zugrunde liegt. Das Krankheitsbild der primären Hodenatrophie ist gekennzeichnet durch eine Oligo- bzw. Azoo-Aspermie bei normalen oder erhöhten Gonadotropin- und normalen oder subnormalen 17 Ketosteroidwerten im Urin. Ursächlich ist sie Folge einer erworbenen oder congenitalen Schädigung.

Am Anfang der Betrachtungen über die primäre Hodenatrophie und die congenitalen Hodenschädigungen soll ein kurzer Überblick über

die embryonale Entwicklung des Hodens, über die morphologischen Änderungen des Hodenbildes während der Kindheit und in der Reifephase und eine Beschreibung des histologischen Erscheinungsbildes des ausgereiften Organs gegeben werden.

III. Entwicklung des Hodens und pränatales Hodenbild:

Die primären Geschlechtszellen stammen sehr wahrscheinlich direkt von den Furchungszellen ab und enthalten die gesamten Potentialitäten des befruchteten Eies, während die somatischen Zellen eine Chromatinverminderung erfahren und so einen Teil ihres chromosomalen Materials verlieren (Weyeneth). Von einer unabhängigen Position wandern die primären Geschlechtszellen durch eine Art Amöbismus, nachdem man sie schon im Stadium des Primitivstreifens im inneren Keimblatt findet, bei Embryonen von wenigen Millimeter Länge, aus dem inzwischen gut abgegrenzten Enddarm, durch das Gekröse in die hintere Bauchwand und in den Bereich der Urogenitalfalte ein. Medial von der Urnierenfalte entsteht ein Längsstreifen von Zylinderepithel, der durch Bindegewebsvermehrung an dieser Stelle zur Keimleiste vorgewölbt wird. Während der 5. Woche des embryonalen Lebens kann man die Urogenitalleiste als Vorwölbung am dorsalen Mesenterium des Cöloms erkennen (Brown). Die basale Epithelgrenze der Keimleiste geht vorübergehend verloren und es kommt sehr wahrscheinlich zu einer Einwanderung von Epithelzellen in die Tiefe. Die Urgeschlechtszellen sind nun teils im verdichteten Bindegewebe und teils im Epithel zu finden (Großer). Bei Keimlingen von etwa 13 mm Länge bilden sich in der Keimdrüse die primären Geschlechtsstränge, die die solide Anlage der Hodenkanälchen darstellen. In diesen Epithelsträngen findet man die Urgeschlechtszellen und Zellen, die später zu Sertolizellen werden. Um die 8. Woche erscheinen im Zwischengewebe die Leydigzellen. Der frühembryonale Hoden bildet nach Dantschakoff in diesen Zwischenzellen ein androgenetisches Hormon, unter dessen Einfluß die weitere männliche Differenzierung erfolgt. Fehlt dieses Hormon, so läuft die Entwicklung in weiblicher Richtung weiter. Erfolgt die Hormonausschüttung verspätet, oder in nicht ausreichender Höhe, oder besteht ein östrogenbildender Nebennierentumor bei der Mutter, so entstehen verschiedene Typen von Intersexualität (Orthner). Die Ansicht Dantschakoffs wird durch Versuche von Jost bekräftigt, der bei einer zu einer bestimmten Zeit durchgeführten Kastration von Kaninchenembryonen, die zur weiteren Entwicklung wieder in den Uterus gebracht wurden, die Entstehung weiblicher Ausführungsgänge sah. Gleichermassen sah man durch äußerlich zugeführtes Östrogen eine Weiterentwicklung in weiblicher Richtung (Brown). Bei normaler Entwicklung des Ausführungssystems entstehen am Hilus des Hodens die Retestränge, die später zum Rete testis werden und die Verbindung der Hodenkanälchen mit den Urnierenkanälchen, den späteren Ductuli efferentes testis herstellen. Die Ductuli efferen-

tes verbinden sich schließlich mit den Abkömmlingen des Wolffschen Ganges. Ein Mißerfolg in der Verbindung des Ductus epididymis mit dem Hoden ist bei Aspermie in Betracht zu ziehen.

Aus dem vor dem Einmünden in die Urethra bestehenden Anteil des Wolffschen Ganges, sprossen die Glandulae vesiculosae aus (Grosser). Am Ende des 3. Schwangerschaftsmonats sind die äußeren Geschlechtsmerkmale soweit entwickelt, um eine Erkennung als männlich oder weiblich zu ermöglichen.

Descensus des Hodens: Vom unteren Pol der Urniere zieht das Urniereisleistenband zur vorderen Bauchwand und befestigt sich am Conus inguinalis. Durch Schwund der Urniere und Größerwerden der Keimdrüse geht dieses Band auf letztere über und wird zum Keimdrüsenleistenband. Beim männlichen Geschlecht verdickt sich dieses Band unter Aufquellung und reicht als Gubernaculum testis vom unteren Pol des Hodens in den sich nach außen umstülpenden Conus inguinalis, der den Processus vaginalis peritonei enthält. Unter Schwund des Gubernaculum testis und Verbreiterung des Mesorchiums wandert der Hoden in der 2. Hälfte der Schwangerschaft in den Processus vaginalis ein. Die dabei wirksamen Kräfte sind nicht völlig klargestellt. Neben dem musculösen Zug des Conus inguinalis (Grosser), dürfte der Descensus von den Hypophysenhormonen oder den Androgenen, bezw. von beiden beeinflußt werden (Brown).

Das pränatale Hodenbild zeigt schmale, solide, mit primären Geschlechtszellen bepakte Zellstänge und im Zwischengewebe zahlreiche Leydigzellen. Die Stimulierung der Leydigzellen erfolgt sehr wahrscheinlich durch das luteinisierende Hormon der mütterlichen Gonadotropine (Brown).

IV. Histologisches Hodenbild in der Kindheit und in der Entwicklungs- oder Reifephase.

Charny teilt das Hodenwachstum und die morphologische Differenzierung in 3 Hauptphasen ein:

1. die statische Phase von der Geburt bis zum 4. Lebensjahr,
2. die Wachstumsphase vom 4. bis zum 10. Lebensjahr und
3. die Entwicklungs- oder Reifephase vom 10. Lebensjahr bis zur Pubertät.

1. Die statische Phase:

Nach der Geburt des Kindes kommt es zu einem plötzlichen Entzug der mütterlichen Gonadotropine und eine Involution der Leydigzellen setzt ein. Nach Untersuchungen von Charny finden sich Leydigzellen nur in den ersten dreieinhalb Lebenswochen, um dann für etwa 10 Jahre aus dem Interstitium zu schwinden. Die Tubuli vergrößern sich in den ersten 4 Lebensjahren nur wenig und ihr Durchmesser beträgt etwa 66μ . Die Tubuluswand wird von einem einschichtigen Epithel eingenommen, das aus kleinen ovoiden oder kubischen Zellen besteht.

Verstreut liegende Zellen haben ein vergrößertes, vakuolisiertes Protoplasma und scheinen Spermatogonien zu sein.

2. Die Wachstumsphase:

Sie umfaßt das 5. bis 10. Lebensjahr und ist durch eine langsame Vergrößerung und leichte Schlängelung der Tubuli gekennzeichnet. Das Tubuluslumen wird in dieser Zeit ausgeprägter, das Tubulusepithel bleibt aber zunächst noch einschichtig, wenn sich auch vermehrt Spermatogonien finden.

Um das 10. Lebensjahr setzt eine Beschleunigung des Wachstums ein. Die Schlängelung der Tubuli nimmt zu, der durchschnittliche Durchmesser beträgt etwa 72μ und die Tubuluswand wird von einem mehrschichtigen Epithel ausgekleidet, das verstreut eine mitotische Aktivität zeigt. Das interstitielle Gewebe ist faserig und enthält eine Anzahl blasser, fusiformer Zellen, welche wahrscheinlich Leydigzellen sind.

3. Die Entwicklungs- oder Reifephase:

Im 11. Lebensjahr ist die mitotische Aktivität betont. Primäre und sekundäre Spermatocyten erscheinen. Im 12. Lebensjahr sind die Spermatiden zahlreicher und schließlich erscheinen Spermatozoen. In der Pubertät, die meist zwischen dem 11. und 15. Lebensjahr einsetzt, findet man große, geschlängelte Tubuli mit einem durchschnittlichen Durchmesser von $100-150\mu$ und eine aktive Spermatogenese bis zu und einschließlich der Produktion einiger reifer Spermatozoen. Gleichzeitig findet sich im Interstitium eine große Zahl von Leydigzellen. Nach Charny braucht der Reifungsprozess nach seinem Einsetzen ungefähr 2—5 Jahre bis zu seiner Vollendung.

V. Der Erwachsenenhoden:

Nach einer Schätzung von Slotopolski und Schinz findet man in einem normalen Hodenschnitt etwa 66% der Fläche von Tubuli, 22% vom interstitiellen Bindegewebe und etwa 12% von den Leydigzellen eingenommen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Roosen und Runge. Der Tubulusdurchmesser beträgt dabei nach Tillinger beim Erwachsenen durchschnittlich $170-250\mu$ und nach Charny $150-180\mu$. Wichtiger als das absolute Maß ist aber, daß die Variationsbreite in einem normalen Hoden äußerst gering ist. Das Keimepithel nimmt etwa $\frac{2}{3}$ des Samenkanälchens (Kiesselbach) ein, wobei aber im Zentrum ein deutliches Lumen freigelassen wird. Das Tubuluslumen ist frei von Zelltrümmern und enthält höchstens einige freie Spermatozoen. Das Tubulusepithel wird von 2 Zellarten, den Keimzellen und den Sertolizellen aufgebaut.

1. Die Sertolizellen: reichen sehr wahrscheinlich von der Basalmembran in Form eines Syncytiums bis ans Lumen der Hodenkanälchen (Kiesselbach). Sie besitzen einen ovalen Kern und ein deutliches Kernkörperchen. Das Cytoplasma enthält lanzettartige Kristalloide, die sich mit Ladewigs Farbstoff gelb färben und eine große Anzahl längsver-

laufender Fibrillen, die als fransenartige Fortsätze scheinbar ins Tubuluslumen reichen. Die Sertolizellen zeigen außerdem oft eine Vakuolisierung, die in schweren Fällen einer Keimepithelschädigung fehlt (Tillinger). Die Zellgrenze der Sertolizelle ist im normalen Tubulus nicht ausgeprägt.

2. Das Keimepithel: stellt eine fortschreitende Zellreihe dar, die mit den Spermatogonien beginnt und der Bildung von Spermatozoen endet. Die Spermatogonien liegen in einer Lage der Basalmembran an. Ihr Kern ist oval und zeigt, falls er sich nicht gerade einer mitotischen Teilung unterzieht, eine deutliche Kernmembran. Das Cytoplasma ist homogen und bildet einen hellen Hof um den Kern (Tillinger). Die Spermatogonien enthalten einen diploiden Chromosomensatz und können bis ins Greisenalter teilungsfähig bleiben. Die Spermio-cyten sind in ein bis drei sehr ungenau begrenzten Lagen angeordnet und ihre Kerne sind alle etwa gleich groß. Die meisten erscheinen in der Zwischenphase, in der die Chromosomen erhalten sind. Die Spermio-cyten 1. Ordnung scheinen eine innere Teilung durchzumachen, bei der der Zelleib zunächst erhalten bleibt und nur eine Längsteilung der Chromosomen eintritt. Sie würden also einen tetraploiden Chromosomensatz enthalten. In der ersten Reifeteilung bilden sich die Spermio-cyten zweiter Ordnung mit einem diploiden Chromosomensatz und in der sehr schnell folgenden 2. Reifeteilung die Spermatiden mit einem haploiden Chromosomensatz. Aus den Spermatiden entstehen, durch einen sehr komplizierten Reifeprozeß, die Spermatozoen. Diese Überführung von Spermatiden in Spermatozoen ist histologisch gesprochen ein Prozeß der Ausscheidung überschüssigen Cytoplasmas (Engle). Andere unbekannte Stoffwechselprozesse treten während dieser Reifephase ein und es scheint, als ob viele dieser Reifeprozesse in der Zeit in der die Spermazelle im Protoplasma der Sertolizelle steckt, eintreten würden.

3. Die Tubuluswand: besteht aus der Tunica propria und der Basalmembran. Die Tunica propria ist aus einer intercellulären amorphen Masse, retikulären Fibrillen und wenigen elastischen Fasern aufgebaut. Dazwischen finden sich Fibroblasten, die bei ihrer Annäherung an die Basalmembran an Größe abnehmen und durch Kondensierung ihres Chromatingehaltes zu typischen Fibrocyten werden. Die Basalmembran besteht aus einem dichten Netz retikulärer Fasern, Fibrocyten und einer dazwischen liegenden amorphen Masse (de la Balze). Histochemisch lassen sich in ihren basalen Anteilen Glykoproteine und alkalische Phosphatase nachweisen. Bei jungen Patienten ist die ganze Tubuluswand nur wenige μ stark, während es in höherem Alter zu einer leichten Verdickung kommt. Die Basalmembran bleibt dabei frei von Veränderungen (Tillinger). Vereinzelte Tubuli mit einer verdickten Wand kann man fast in jedem Hoden finden, dieser Befund ist aber ohne pathologische Bedeutung.

4. Das interstitielle Gewebe: Besteht aus einem losen Bindegewebe, das die Tubuli umgibt. Als wichtigsten Bestandteil findet man im Zwischengewebe einzeln oder zu Gruppen angeordnet, die 1850 von Leydig beschriebenen Zwischenzellen, die die Stätte der Androgenbildung sind. Der durchschnittliche Durchmesser dieser Zellen liegt nach Stieve zwischen 25 und 30 und nach Tillinger zwischen 10 und 25 μ . Aufgrund von Beschreibungen von Sniffen teilt Tillinger die Leydigzellen in folgende Zell-Typen ein:

Typ A: kleine fusiforme oder polygonale Leydigzellen mit einem fein granulierten, eosinophilen Cytoplasma. Unreife Zellen.

Typ B: mittelgroße, polygonale Zellen. Das Cytoplasma ist meist fein granuliert, zeigt aber auch einige größere Granula. Wenige Reinke Kristalloide sind vorhanden.

Typ C: große, polygonale Zellen mit fein granuliertem Cytoplasma und einem zentralen, runden Kern. Die Granula liegen um den Kern, während die periphere Zone des Cytoplasmas hell ist und kleine Vakuolen enthält. Verstreut finden sich größere Granula. Pigmentgranula können gefunden werden und häufig finden sich reichlich Reinke Kristalloide.

Typ D: mittelgroße, polygonale oder längliche Zellen mit zahlreichen gröberen Granulas, die oft in Klumpen angeordnet sind. Kristalloide findet man in wechselndem Ausmaß. Pigment ist vorhanden, manchmal im Übermaß. Das Cytoplasma zeigt eine merkbare Vakuolisierung, die manchmal so stark ist, daß das Cytoplasma ein schaumiges Erscheinungsbild annimmt. Degenerative Form.

Typ E: kleine, fusiforme Zellen meist mit Pigment gefüllt. Involutionform.

Nach Sniffen und Tillinger zeigen die Zellen des Types B und C die größte Testosteronproduktion, während die anderen Zelltypen nur eine geringe oder keine Steroidproduktion zeigen. Reinke Kristalloide finden sich bei Zelltyp B, C und D in wechselndem Ausmaß. Ihre Beziehung zur Steroidproduktion ist noch unbekannt. Typ A findet sich in der Überzahl während der Pubertät, Typ C in den jüngeren Altersgruppen und Typ B im normalen Hoden des Erwachsenen.

5. Erscheinungsbild des alternden Hodens (Tillinger).

- a. Intensität der Spermiogenese und Dicke des Keimepithels ist vermindert,
- b. die Anzahl der degenerierten Zellen nimmt zu,
- c. die Tunica propria erscheint dicker,
- d. relative Zahl an Leydigzellen geringer,
- e. Pigmentgranula in den Zelltypen C und D nehmen mit ansteigendem Alter zu,
- f. Zunahme des Zelltypes E.

VI. Untersuchungen bei männlichen Fertilitätsstörungen:

A. Anamnese:

Viele Patienten kommen erst nach einer langjährigen kinderlosen Ehe zur Untersuchung, wenn nicht ein Kryptorchismus, oder deutliche Zeichen einer hormonellen Insuffizienz, wie die Ausbildung einer eunuchoiden Konstitution, oder eine mangelnde Libido und Potenz bestehen. Da bei der Überzahl der hier zu besprechenden Fälle einer primären Hodenatrophie keine hormonellen Ausfallserscheinungen bestehen, wird meist erst nach einer langjährigen kinderlosen Ehe und in vielen Fällen erst, nachdem die Frau eingehend untersucht wurde, an die Möglichkeit einer männlichen Infertilität gedacht. Während die Diagnose einer Fertilitätsstörung meist relativ leicht gestellt werden kann, ist die Frage nach der Ätiologie oft nur schwer oder überhaupt nicht zu klären. In ätiologischer Hinsicht kann man vor allem anamnestisch einen Hinweis bekommen und es ist deshalb erforderlich, eine genaue Familien- und Eigenanamnese zu erheben, die alle heute bekannten Ursachen einer primären Hodenatrophie berücksichtigt. Vor allem wird man bei der Erhebung der Anamnese nach mechanischen, Strahlen- und Nährschäden sowie nach einem Kryptorchismus fahnden. Daneben besteht die Möglichkeit einer Hodenatrophie im Anschluß an Leistenbruch- und Varicocelenoperationen. Eine gewisse Bedeutung kommt auch Infektionskrankheiten zu, da bekannt ist, daß im Verlaufe vieler Infektionskrankheiten metastatische Hodenentzündungen auftreten können. Von den bakteriell bedingten Krankheiten spielen Typhus (Wildbolz), Paratyphus (Yamada), Morbus Bang (Hamann), Lepra (Wassiljeff, Grabstald), Pneumonie (Fränkel und Hartwich), Rotz und auch Endocarditis lenta (Lubarsch) sowie Fleckfieber (Dawydowski) und Rheumatismus (Fulci) eine gewisse Rolle. Von den Virusinfektionen sind vor allem Masern (Fränkel), Varizellen (McLeod), Grippe (Schneider und Scheuerlen), Pocken (Chiari) und Mumps (Nordlander, Michelson, Heinke und Knoth) zu nennen.

B. Allgemeinbefund: Da außerdem bekannt ist, daß schwere konsumierende Erkrankungen wie Tumoren, chronische Tuberkulosen, Stoffwechselerkrankungen, chronische Nierenleiden, Lebercirrhosen, schwere Herz- und Kreislauferkrankungen, wie Blutkrankheiten und einige neurologische Krankheitsbilder Ursache einer primären Hodenschädigung sein können, ist eine gründliche Allgemeinuntersuchung dringend erforderlich. Daneben wird man sein Augenmerk auf die Konstitution des Patienten und die Ausbildung der sek. Geschlechtsmerkmale richten. Eine früheunuchoiden Konstitution wird man im Rahmen der primären Hodenatrophie vor allem im Falle einer congenitalen Anorchie oder einer funktionellen präpuberalen Kastration vorfinden. Durch einen nicht rechtzeitigen Verschluß der Epiphysenfugen kommt es dabei zu einem Hochwuchs mit deutlicher Verlängerung der Extremitäten. Der Mangel an eiweißaufbauenden Hormonen führt außerdem

zu einer verminderten Osteoblastentätigkeit und zur Ausbildung einer Osteoporose. Körperbehaarung und Bartwuchs fehlen und die Schambehaarung zeigt einen weiblichen Behaarungstyp. Die Patienten neigen daneben zur Ausbildung einer Fettsucht, die nach Orthner durch ein Überwiegen der Nebennierenrindenglykosteroiden, den hormonellen Gegenspielern der Androgene begünstigt werden dürfte. Die Stimmelage bleibt hoch und das Genitale infantil. Kommt es erst beim Erwachsenen, nach Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale zu einer hormonellen Insuffizienz, so sind die äußerlich sichtbaren Zeichen meist gering. Nach Nowakowski werden die einmal ausgebildeten sekundären Geschlechtsmerkmale von der zirkulierenden Androgenmenge ziemlich unabhängig. Im Vordergrund stehen bei diesen Patienten die subjektiven Beschwerden, obwohl es bei längerem Bestande der hormonellen Insuffizienzerscheinungen zur Ausbildung einer Osteoporose kommen kann.

C. Leydigzellfunktion: Aufschlußreicher als die Beurteilung der sekundären Geschlechtsmerkmale ist bei hormonellen Insuffizienzerscheinungen nach der Pubertät, die Untersuchung der Prostata auf Größe und Consistenz und die Bestimmung der Größe der ausgeschiedenen Ejakulatmenge, da sowohl eine normale Prostata, als auch eine normale Ejakulatmenge, eine normale Androgenproduktion voraussetzt. Aber auch diese Befunde ergeben nur annähernde Hinweise. Ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel ist in solchen Fällen die Bestimmung der Spermaplasmafruktosewerte. Mann zeigte, daß der im Ejakulat enthaltene Zucker Fruktose ist und, daß diese Fruktose von den Epithelien der Samenblase in Abhängigkeit von der Leydigzellfunktion gebildet wird. Die Bestimmung der Spermaplasmafruktosekonzentration zeigte aber zunächst beim Menschen sehr große Schwankungsbreiten. So fanden Raboch und Hradec Werte zwischen 1390 und 5290 γ /ml. Gropper und Nikolowski 1500—4000 γ /ml und Eichenberger Grossens 700 bis 3700 γ /ml. Zur Frage, ob diese außerordentlich großen Schwankungsbreiten physiologisch sind, führten Schmidt und Nowakowski Untersuchungen an 83 Patienten zwischen dem 20. und 70. Lebensjahr durch, wobei sie eine deutliche Abnahme der Durchschnittswerte in den höheren Lebensjahrzehnten fanden. Die Durchschnittswerte lagen dabei im 2. und 3. Lebensjahrzehnt bei 2800 γ /ml, während sie im 6. Lebensjahrzehnt bei 800 γ /ml lagen. Dieser starke Abfall im Alter ist in Übereinstimmung mit den im Alter abfallenden Testosteronmengen und kann die großen Schwankungsbreiten anderer Forscher erklären.

D. Tubulusfunktion: Einen gewissen Aufschluß über die Tubulusfunktion kann man durch eine Ejakulatuntersuchung gewinnen. Ein Ejakulat mit einer Spermazahl von 80—100 Mill. im ccm, bei einer normalen Morphologie und Beweglichkeit der Samenfäden in 75—80%, muß nach Hotchkiss als normal und befruchtungsfähig angesehen werden. Pathologische Befunde äußern sich in einer Oligospermie bzw. in einer

Azoo-Aspermie. Unter einer Aspermie versteht man dabei nach Joël das Fehlen der Spermatozoen und der Zellen der Samenreifungsreihe, während eine Azoospermie durch das Fehlen der Spermatozoen bei Vorhandensein von Zellen der Samenreifungsreihe charakterisiert ist. In fraglichen Fällen einer Aspermie wird man zunächst das Zentrifugat des Ejakulates untersuchen und wenn diese Untersuchung ergebnislos ist, ein Spermatogramm anfertigen. Finden sich auch jetzt keine Spermien und Zellen der Samenreifungsreihe, so dürfte ein Verschluß der abführenden Samenwege, eine germinale Aplasie oder ein weit fortgeschrittener, degenerativ atrophischer Prozeß bestehen.

Bei der Beurteilung der Motilität sind nach Sörensen 3 Aktivitätsgrade zu unterscheiden:

1. Samenfäden mit vorwärtsschreitenden, progressiven Bewegungen (normale Beweglichkeit).
2. Samenfäden mit schwingenden oder rotierenden, oscillatorischen Bewegungen. Sie sollen nicht mehr als 10—15% des normalen Spermias ausmachen.
3. Unbewegliche Spermien (Nekrospermie). Ein normales Ejakulat darf nicht mehr als 10—20% unbewegliche Spermien enthalten.

Abweichungen von der normalen Morphologie äußern sich in Kopf-, Mittelstück- und Schwanzveränderungen. Bei den Spermienkopfveränderungen findet man neben Riesenköpfen, Doppelkopfformen (Dicoephalospermie) oder deformierte Köpfe (Teratospermie). Mittelstückveränderungen sind durch Verdickung und Deformierung gekennzeichnet, während man bei Schwanzveränderungen eine abaxiale Implantation, einen Doppelschwanz, einen verdickten Achsenfaden oder einen nackten Achsenfaden finden kann (Bohnstedt).

Bei Spermazahlen unter 60 Mill. ccm spricht man von einer Oligospermie. Nach Simmons und McLeod findet man dabei mit abnehmenden Samenzahlen eine Zunahme pathologischer Formen. Ehe aber eine Oligospermie angenommen wird, sollte man eine Kontrolluntersuchung vornehmen, da die Möglichkeit eines nicht völligen Auffangens des Ejakulates besteht und nach McLeod und Hotchkiss im ersten Drittel sich $\frac{3}{4}$ der Samenfäden finden.

Die normale Menge des Ejakulates beträgt etwa 3—4 ccm. Werte unter 1,5 ccm müssen als pathologisch angesehen werden. Das normale Ejakulat hat eine zäh-glasige Konsistenz. Ein im frischen Zustand flüssiges Ejakulat verrät einen geringen Gehalt an Spermatozoen. Die Verflüssigungszeit bei Zimmertemperatur beträgt etwa 15—30 Minuten, eine mäßige Beschleunigung der Verflüssigungszeit findet sich nach Doeplmer bei Fällen von Aspermie. Der normale pH-Wert des Ejakulates liegt nach übereinstimmenden Angaben in der Literatur zwischen 7,2 und 7,8. Niedrigere pH-Werte sprechen für eine Funktionsuntüchtigkeit der Bläschendrüsen oder für einen Verschluß des Ductus ejacula-

torius. Joël fand entsprechend bei 4 Patienten mit beidseitigem Fehlen des Ductus deferens einen pH-Wert von 6,3—6,5.

E. Gonadotropin- und 17 Ketosteroidausscheidung im Urin: Die Durchschnittswerte der Uringonadotropine liegen nach McCullagh — bestimmt nach der Methode von Klinefelter, Griswold und Albright — beim Erwachsenen zwischen 26 und 52 Mäuseuterineinheiten. In vielen Fällen einer primären Hodenatrophie findet man diese Werte deutlich erhöht. Da man diese Steigerung der Gonadotropinausscheidung auch bei isolierten Keimzellschädigungen findet, nimmt man an, daß das Keimepithel eine regulierende Wirkung auf die FSH-Produktion des Hypophysenvorderlappens hat. Daß das Keimepithel ein 2. Hodenhormon absondert, wurde erstmals durch die Versuche von Mottram und Cramer nahegelegt, die nach einer Röntgenkastration von Ratten, bei isolierter Keimzellschädigung und erhaltener Leydigzellfunktion, das Auftreten typischer Kastrationszellen in der Hypophyse sahen. Nelson fand 1934, daß bei Ratten, deren Hoden in die Bauchhöhle verlegt worden waren, Kastrationszellen 75 Tage nach diesem Eingriff in der Hypophyse auftraten. Da durch die erhöhte Umgebungstemperatur auch hierbei zunächst eine reine Keimzellschädigung zustande kommt, unterstützen diese Versuche die Ansicht von Cramer und Mottram. Schließlich isolierte McCullagh und Walsh 1935 einen wasserlöslichen, nicht androgenen Extrakt aus einem Bullenhoden, der bei männlichen Ratten zu einer Atrophie der Prostata führte. Sie nannten dieses Hormon Inhibin. McCullagh, Sirridge und McIntosh veröffentlichten 1953 Untersuchungsergebnisse von 15 Patienten mit einer isolierten Keimzellschädigung. Alle zeigten erhöhte Gonadotropinwerte bei normalen 17 Ketosteroidwerten im Urin. Gegen eine funktionelle Störung der Leydigzellen sprach neben den 17 Ketosteroidwerten, die bei allen Patienten erhaltene Libido und Potentia coeundi sowie die normale Größe und Konsistenz der Prostata. Die sek. Geschlechtsmerkmale waren bei allen Patienten wohl ausgebildet. Auch bei diesen Patienten scheint somit die Zerstörung des Keimepithels Ursache der excessiven Gonadotropinproduktion zu sein.

Eine eindeutige Erhöhung der Gonadotropinwerte ermöglicht somit gewisse Rückschlüsse auf den Funktionszustand des Keimepithels und macht in manchen Fällen die Differentialdiagnose zwischen einem primären und einem sek. Hodenschaden möglich. Da die sehr komplizierte Methode aber nach Jores selbst bei exakter Durchführung eine Fehlerquelle von 25% aufweist, vermag man insbesondere geringfügige Schäden nicht zu erfassen. Die Bestimmung der 17 Ketosteroidwerte im Urin ist gegenüber der Gonadotropinbestimmung noch von geringerem Wert, da eine Trennung in Nebennieren- und Hodensteroiden mit einfachen chemischen Methoden nicht möglich ist. Die Bestimmung der 17 Ketosteroiden in ihrer Gesamtheit erlaubt deshalb zumindest keine sicheren Rückschlüsse auf den Funktionszustand der Leydigzellen.

F. Die Hodenbiopsie: Ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel bei männlichen Fertilitätsstörungen ist die Hodenbiopsie. Die erste Hodenbiopsietechnik wurde 1904 von Fürbringer und Hahn und 1905 von Posner beschrieben und bestand in einer einfachen Hodenpunktion. Da ihre Anwendung aber auf den Nachweis von Spermatozoen beschränkt war, war sie nur von geringem diagnostischem Wert und fand deshalb, auch im Hinblick auf die eventuell auftretenden Blutungen mit ihren Folgen, keine weitere Verbreitung. Die Hodenbiopsie, wie wir sie heute kennen, wurde 1939 von Engle und Hotchkiss eingeführt. Mit dieser Methode wurde es erstmals möglich, ein genaues Bild über den Funktionszustand des Hodens zu gewinnen. Die ersten Erfahrungen mit dieser Methode wurden 1942 von Charny veröffentlicht und seitdem ist die Hodenbiopsie immer mehr zu einem unentbehrlichen diagnostischen Hilfsmittel geworden, mit deren Hilfe man neben ätiologischen Gesichtspunkten Aufschlüsse über die Art, die Prognose und die Zweckmäßigkeit sowie über die Form der einzuschlagenden Therapie erhalten kann.

Im Folgenden soll eine Beschreibung allgemein pathologischer Hodenveränderungen, sowie eine Beschreibung der Hodenbiopsiebefunde bei einer Oligospermie bzw. einer Azoo-Aspermie gegeben werden.

a. Allgemein pathologische Hodenveränderungen:

Es soll an dieser Stelle eine kurze Zusammenfassung allgemein pathologischer Hodenveränderungen nach Tillinger wiedergegeben werden.

Pathologische Hodenveränderungen vor der Pubertät:

1. kleinerer Tubulusdurchmesser als für das Alter zutrifft.
2. Größere Unterschiede der Tubulusdurchmesser in einem Präparat. Die Tubulusdurchmesser sind in einem normalen Hoden ziemlich gleichförmig.
3. Abnahme oder völliger Mangel an Spermato gonien.

Pathologische Hodenveränderungen während der Pubertät:

Diskrepanz zwischen dem Alter des Patienten und dem mikroskopischen Erscheinungsbild des Hodens.

1. Keine Zeichen einer beginnenden Reife bei 15 jährigen und älteren Patienten. Nach Charny treten die ersten Zeichen einer Reife zwischen dem 11. und 15. Lebensjahr auf.
2. Nur leichte Tubulusreifung und keine Spermienbildung bei Patienten nach dem 17. Lebensjahr. Nach Sniffen sollten Spermien spätestens im 16. Lebensjahr gefunden werden.

Abweichendes Hodenbild vom Normalen ohne Rücksicht auf das Alter.

1. Große Unterschiede im Reifungsstadium verschiedener Tubuli. Das Bild ist im normalen Hoden ziemlich gleichförmig.
2. Verdickung der tunica propria.

3. Augenscheinliche Veränderungen der Keimzellen, oder völliges Fehlen derselben.
4. Hypoplasie der interstitiellen Zellen mit oder ohne Differenzierung in Leydigzellen.
5. Deutliche Unterschiede im Reifegrad beider Hoden.

b. Biopsiefunde bei Oligospermie:

Neben einfach atrophisch degenerativen Prozessen kann man Frühstadien einer postpuberalen Tubulussklerose, einer Peritubulärfibrose, eines inkompletten spermiogenetischen Stopps bzw. einer inkompletten Keimzellaplasie finden. Der allgemeine Eindruck bei einer Oligospermie besteht nach Engle in einer verminderten spermiogenetischen Aktivität. Als mildeste Störung findet man dabei nach Tillinger eine verminderte Dichte und eine Auflockerung des Keimepithels. Bei deutlicherem Abfall der Spermienzahlen zeigen die Epithellagen nur wenige Zellen, aber alle Stadien der Entwicklung sind noch erhalten. Während man in einem normalen Hodenschnitt die Überzahl der Spermiozyten nicht als freie Zellen, sondern in Kontakt mit den Sertolizellen findet, sind bei einer Oligospermie die Spermatozoen meist als freie Zellen im Tubulolumen anzutreffen (Engle). Die Spermatozoen scheinen sich nicht mehr dem nötigen Reifungsprozeß innerhalb, oder in Kontakt mit den Sertolizellen zu unterziehen. In fortgeschrittenen Fällen eines degenerativen Prozesses zeigt das Keimepithel einen sehr unregelmäßigen Aufbau, was als Disorganisation bezeichnet wird. Typische Degenerationszeichen sind an den Kernen der Keimzellreihe zu finden. Die Spermatogonien zeigen eine Hyperchromasie, eine Kernpyknose bzw. eine Karyolyse. Daneben findet man Riesenkerne und Vielkernigkeit. Die Spermiozyten zeigen meist eine allgemeine Kernauflockerung und manchmal abnorme Kernteilungen. Die Degeneration der Spermatiden ist durch Doppelkernigkeit und Kernpyknose gekennzeichnet.

c. Biopsiefunde bei Azoospermie:

Bei einer Azoospermie findet man histologisch einen fortgeschrittenen, atrophisch degenerativen Prozeß, das Bild einer Keimzellaplasie, eines spermiogenetischen Stopps, einer postpuberalen Tubulussklerose bzw. einer peritubulären Fibrose. Die Ursachen eines einfach degenerativ-atrophischen Prozesses sind äußerst vielgestaltig, die Reaktion des Hodengewebes auf die exogenen Noxen aber überaus gleichförmig (Nowakowski). Nach Goette beginnt der pathologische Prozeß in den Samenkanälchen an den Spermatozoen, ergreift progredient alle Stadien der Spermiogenese und führt schließlich zu einer völligen Keimzellentblözung der Tubuluswand. Goette teilt diesen atrophisch degenerativen Prozeß in 4 Stadien ein.

In den Anfangstadien des degenerativen Prozesses finden sich im Tubulolumen noch Spermatozoen, aber es besteht bereits eine Störung

in der Transformationsphase, d. h. es werden aus den Spermatiden keine Spermien mehr gebildet (Weyeneth). Dieser Zustand entspricht dem Frühstadium nach Goette. Fortschreitend treten Degenerationszeichen in den Spermatiden auf, Riesenzellen werden gebildet und eine Desquamation von Spermatiden mit anschließender fettiger Degeneration des desquamierten Zellhauens setzt ein. Die Tubuli werden gegen die Lichtung von Spermiozyten I. und II. Ordnung eingenommen. Spermatogonien und Sertolizellen sind morphologisch noch normal (1. Grad nach Goette). Der 2. Grad eines degenerativ atrophischen Prozesses ist nach Goette dadurch gekennzeichnet, daß fast alle Zellen der Samenreifungsreihe durch Desquamation und Agglutination geschwunden sind. Spermatogonien und undifferenzierte Zellen sind noch zu sehen aber beide zahlenmäßig vermindert. Oft findet sich eine beginnende Leydigzellproliferation. Schreitet der Prozeß weiter fort, so weisen auch die Spermatogonien und undifferenzierten Zellen Degenerationszeichen auf, die Tubuluswand verdickt sich, die membrana propria faltet sich und hyalinisiert, der Tubulusdurchmesser verringert sich und die Leydigzellen erscheinen relativ oder absolut vermehrt (3. Grad nach Goette). Schließlich finden sich keine Keimzellen mehr und auch die Sertolizellen weisen mit den fortschreitenden Veränderungen der Tubuluswand degenerative Zeichen auf, die nach Tillinger in einer Kernpyknose und Karyolyse bestehen. Gleichzeitig verliert ihr Cytoplasma die fibrilläre Struktur und die Kristalloide schwinden. Das Endstadium ist durch eine fortschreitende Obliteration der Tubuli und auftretende degenerative Veränderungen in den proliferierten Leydigzellen gekennzeichnet (Nowakowski). (4. Grad nach Goette)

1. Die germinale Aplasie:

Unter einer Keimzellaplasie versteht man nach Engle das Fehlen des Keimepithels unabhängig von der Reife, die der Hoden erreicht hat, während das Sertoli cell only Syndrom eine Keimzellaplasie in einem reifen Hoden anzeigt (Heller und Nelson). Das Sertoli cell only Syndrom ist somit nur eine Untergruppe der Keimzellaplasie.

a. congenitale germinale Aplasie:

Von del Castillo, Trabucco und de la Balze wird in ätiologischer Hinsicht ein Nichteinwandern der primären Geschlechtszellen in die Keimdrüsenanlage und von Weyeneth daneben die Möglichkeit einer Störung im Furchungsstadium angenommen. Beide Annahmen sind hypothetisch und nicht bewiesen. Vielleicht spielen auch Erkrankungen der Mutter in der Gravidität ätiologisch eine Rolle. Da aber nach Nelson die Möglichkeit eines frühkindlichen Absterbens der Keimzellen besteht, müssen vor der Annahme einer congenitalen Aplasie alle Möglichkeiten einer frühkindlichen Schädigung des Keimepithels ausgeschlossen werden, da zum Beispiel selektive Zerstörungen des Keimepithels durch Röntgenstrahlen oder radioaktive Substanzen das Bild einer congenitalen Aplasie vortäuschen können und aufgrund des

histologischen Bildes oft eine Differenzierung nicht möglich ist. Ähnliche Bilder wie bei einer congenitalen Keimzellaplasie kann man auch in manchen Fällen von Kryptorchismus finden. Nach Weyeneth zeigen hierbei jedoch die Fußzellen früh degenerative Erscheinungen, was man bei der eigentlichen congenitalen germinalen Aplasie nie findet.

Mikroskopisches Erscheinungsbild:

Die Hodenkanälchen sind kleiner als normal, ihr Durchmesser ist infantil geblieben und schwankt nach Weyeneth zwischen 40 und 70 μ . Die Kanälchenwand ist bei einem völligen Fehlen der Keimzellen nur von Sertolizellen ausgekleidet. Diese sind nach Weyeneth voll ausgereift, lassen aber die für die Sertolizellen sonst so charakteristische Fältelung der Kernmembran vermissen. Im Tubuluslumen findet man hie und da desquamierte Sertolizellen und manchmal nur eine homogene hyaline Masse. Degenerative Zeichen wie eine Verdickung der Basalmembran oder der Tunica propria fehlen. Das Interstitium erscheint normal. Die Leydigzellen haben ein normales morphologisches Erscheinungsbild, sind aber manchmal leicht vermehrt (Weyeneth, Heni).

b. Sertoli cell only Syndrom:

Neben der congenitalen germinalen Aplasie und der frühkindlich erworbenen Form gibt es noch eine postpuberal erworbene Form einer Keimzellaplasie, die von Heller und Nelson als Sertoli cell only Syndrom bezeichnet wird. Die Hodenkanälchen sind hier weit und von Sertolizellen ausgekleidet. Die Keimzelldepopulation erreicht meist nicht das Ausmaß wie bei der congenitalen germinalen Aplasie und man kann vereinzelt Hodenkanälchen antreffen, die noch Reste einer Spermiogenese zeigen. Die Kanälchenwand kann unverändert sein, in anderen Fällen findet man aber eine fortschreitende Sklerosierung und Hyalinisierung. Die Leydigzellen erscheinen morphologisch normal und sind in den meisten Fällen nicht vermehrt. Die 17 Ketosteroidausscheidung ist meist normal und die Gonadotropinausscheidung in fast allen Fällen erhöht (Weyeneth). Ätiologisch ist die völlige Keimzellentblösung manchmal auf eine selektive Röntgenschädigung zurückzuführen, in anderen Fällen handelt es sich um fortgeschrittene, atrophisch-degenerative Veränderungen auf sonstige exogene Noxen.

2. spermiogenetischer Stopp:

Der spermiogenetische Stopp ist durch eine abortive Spermiogenese gekennzeichnet, bei der die Zellreifung nur bis zu einem gewissen Stadium fortschreitet, plötzlich abbricht und keine weitere Zelldifferenzierung mehr erkennen läßt. Der spermiogenetische Stopp im Stadium der primären Spermiozyten ist dabei am häufigsten, aber auch Fälle mit einem Stopp im Stadium der Spermato gonien oder der Spermatiden kann man beobachten. Endokrinologisch bestehen keine Ausfallerscheinungen, da die Leydigzellfunktion erhalten ist. Dementsprechend ist auch die 17 Ketosteroidausscheidung normal. Die Hoden sind in ihrem Volumen nach Weye-

neth meist reduziert und die Ejakulatuntersuchung zeigt eine Azospermie. Histologisch sind die Tubuli in ihrem Durchmesser normal, die Tubuluswand ist unverändert und nicht verdickt, die Sertolizellen sind unauffällig und die Leydigischen Zwischenzellen morphologisch unverändert. Bei der am häufigsten beobachteten Form des Spermiogenesestopps sind die Spermatogonien normal entwickelt und zeigen keine Degenerationszeichen, die Umwandlung in primäre Spermiozyten setzt normal ein, eine weitere Differenzierung bleibt aber aus. Nach Weyeneth muß man eine Störung in dem komplizierten Vorgang der chromatischen Reduktion annehmen. Die Zahl der primären Spermiozyten nimmt zusehends zu, Degenerationszeichen treten auf und schließlich kommt es zu einer Desquamation von Spermiozyten ins Tubuluslumen. Ätiologisch ist das Krankheitsbild weitgehend unklar. Smith fand bei Ratten, die vor der Pubertät hypophysektomiert wurden, eine Entwicklung der Spermiogenese bis zum Stadium der primären Spermiozyten. Eine weitere Differenzierung blieb aus. Wurde die Hypophysektomie nach der Pubertät durchgeführt, so kam es zu einer entsprechenden Rückbildung des Samenepithels. Beim Menschen konnte man im Falle eines spermiogenetischen Stopps keine Hypophysenunterfunktion feststellen und auch die Behandlung mit den derzeit zur Verfügung stehenden Hypophysenhormonen führte zu keiner Beeinflussung dieses pathologischen Zustandes. Nach Weyeneth liegt die Ursache dieses Krankheitsbildes vielleicht in einer funktionellen Störung der Sertolizellen begründet. Engle sieht die Störung der mitotischen Teilung als Zeichen einer Schädigung der Keimmasse an. Die Möglichkeit eines genetischen Faktors wird auch durch die Beobachtung von Howard und Sniffen unterstützt, die gleichartige Veränderungen bei 2 Brüdern beobachteten. Nordlander fand daneben bei Familien, die häufig Verwandtenehen eingegangen waren, bei mehreren Familienmitgliedern Infertilität. Die Hodenbiopsie zeigte bei diesen Patienten eine abortive Spermiogenese und das genaue Studium der Einzelheiten drängte die Ansicht auf, daß die Infertilität bei diesen Patienten durch eine angeborene Schädigung der Spermiogenese bedingt ist.

3. Die postpuberale Tubulussklerose und die Peritubulärfibrose:

Bei einer Anzahl von Hodenveränderungen kommt es zu einer Verdickung der Tubuluswand, zu einer fortschreitenden Atrophie des Keimepithels und schließlich in den Endstadien zu einer völligen Obliteration der Tubuli. Die Verdickung der Tubuli kann dabei auf zweierlei Wegen zustande kommen, entweder in Form einer Tubulussklerose oder einer peritubulären Fibrose.

Die postpuberale Tubulussklerose

Eine primäre Atrophie des Keimepithels mit folgender Verdickung und Hyalinisierung der Tubuluswand findet man in vielen Fällen eines einfachen degenerativ-atrophischen Prozesses. Bei der postpuberalen Tubulussklerose ist im Gegensatz dazu die Veränderung der Tu-

denis und schließlich das Fehlen in den Anfangsstadien des kleineren Testes (Lund) mit der Falschdiagnose einer Oögospermie, die schließlich mit dem Fortschreiten des Prozesses zu einer Azöospermie führt. Histologisch findet man nach Tillinger eine mehr oder weniger ausgeprägte kollagene Membran außerhalb der Basalmembran während dieser in den pathologischen Prozess nicht mit einbezogen ist. Das Ausmaß der Keimzellatrophie ist proportional der Verdickung der Tunicaalwand. In den Endstadien der postpubertären Tunikussklerose kommt es schließlich zu einer völligen Obliteration der Tubuli, die zu soliden Strängen sehr zellarmen Bindegewebes umgewandelt werden. Eine dünne Schicht oberflächlicher Bindegewebszellen umgibt lange Zeit die obliterierten Tubuli, wodurch ihre Abgrenzung gegenüber dem interstitiellen Bindegewebe möglich wird (Tillinger). Die postpubertäre Tunikussklerose teilt sich in histologischen Befund, als auch bei der klinischen Durchuntersuchung und der Hormonbestimmung große Ähnlichkeit mit dem Klinefelter-Syndrom und ist, ohne Unterscheidung nur durch die Bestimmung des chromosomalen Geschlechts möglich. Eine Zusammenstellung der Symptome beider Krankheiten nach Tillinger soll hier kurz wiedergegeben werden.

	Klinefelter-Syndrom	postpubertäre Tunikussklerose
Vorgeschichte:	nein	nicht so selten
Traumen, Orchitidenchirurg, Eingriffe		
Beweise einer einmal bestandenen Fertilität:	keine	in vielen Fällen
Zeichen von Eunuchoidismus	in den meisten Fällen	keine
Gynäkomastie	oft	kann bestehen
17 Ketosteroidausscheidung	normal oder erhöht	normal
erhaltene Tubuli:	meist unreif	ausgereift
Spermio-genese	völlige Spermio-genese äußerst selten	in den meisten Fällen
Interstit. Bindegewebe	keine deutliche Fibrose, wenig Lymphocyten.	Fibrose oft ausgeprägt Lymphocyten können allg. gefunden werden
relative Zahl an Leydigzellen	relative Hyperplasie verschied. Ausmaßes	Hyperplasie weniger deutlich
Leydigzellmorphologie	Polymorphismus. Kristalloide sehr selten, Pigment oft fehlend	geringer Polymorphismus. Kristalloide nicht so selten. Pigmentgehalt normal
Chromosomales Geschlecht:	weiblich	männlich

Eine nicht seltene Ursache der postpuberalen Tubulussklerose ist nach Nordlander die Mumpsorchitis, daneben findet man diese Form der Hodenatrophie bei Paraplegien (Cooper und Hoen, Cooper und Mitarbeiter).

Die generalisierte peritubuläre Fibrose der Hodenkanälchen:

Bei der Peritubulärfibrose sind die äußersten Schichten der Tunica propria verdickt (Weyeneth, Tillinger). Nach de la Balze findet sich bei der peritubulären Fibrose eine Vermehrung der elastischen Fasern. Die Zwischenzellen sind normal, vermehrt oder vermindert (Weyeneth). Histologisch gleichen die Bilder, wenn die Zwischenzellen vermehrt sind, dem nicht eunuchoiden Typ des Klinefelter Syndroms. Die Hoden sind kleiner als normal und zeigen eine erhöhte Konsistenz. Die Überzahl der Tubuli zeigt eine weitgehende oder völlige Atrophie des Keimepithels. Die Atrophie ist durch eine mangelhafte Diffusion von Nährstoffen durch die verdickte Tubuluswand und damit durch eine Ernährungsstörung ausgelöst. Nach Weyeneth dürfte auch bei dieser Form der Hodenatrophie der fibröse Prozeß das Primäre sein. Die Ursache ist auch hierbei weitgehend ungeklärt. Viele Faktoren wurden angeführt wie Traumen mit Hodenblutungen, Orchitiden und schwere Infektionen. In einem der Fälle von Weyeneth war vielleicht eine beidseitige Herniotomie und eine dadurch ausgelöste Blutzirkulationsstörung die Ursache für den progressiv fibrosierenden Prozeß. Eine Kombination einer Peritubulärfibrose und einer Tubulussklerose ist ein häufiger Befund.

VII. Congenitale Mißbildungen und vor der Pubertät erworbene Hodenschädigungen:

A. Die Agenesie der Hoden:

Eine Hodenagenesie ist sicher sehr selten und bei den in der Literatur beschriebenen Fällen einer congenitalen Anorchie, dürfte es sich in der Großzahl der Fälle um eine embryonale Atrophie der Gonaden handeln. Nach Dantschakoff soll der frühembryonale Hoden in seinen Zwischenzellen ein Hormon bilden, unter dessen androgenetischer Wirkung die weitere männliche Differenzierung erfolgt. Dies bedeutet, daß es streng genommen keine Hodenagenesie mit männlich differenzierten äußeren Geschlechtsmerkmalen geben dürfte. Diese Ansicht Dantschakoffs wird neuerdings auch durch die Versuche von Jost unterstützt, der bei Kaninchenembryonen, die zu einer bestimmten Zeit kastriert und zur weiteren Entwicklung wieder in den Uterus gebracht wurden, die Entstehung weiblicher Ausführungsgänge sah. In den Fällen, bei denen man selbst durch genaueste pathologisch-anatomische Untersuchungen keine Hoden oder hodenähnliche Gebilde bei einem männlich differenzierten äußeren Genitale fand, muß man also annehmen,

daß Hoden oder andere Androgenbildner in der Embryonalzeit vorhanden waren, die erst nach Ausbildung der äußeren männlichen Geschlechtsmerkmale atrophiert und verschwunden sind (Orthner). Daß die von Jost im Tierversuch gemachten Beobachtungen auch auf den Menschen übertragen werden müssen, konnte durch den Nachweis des chromosomalen Geschlechts aus Hautbiopsien unterstrichen werden (Moore, Graham und Barr). Mittels dieser Methode zeigte sich nämlich, daß bei scheinbar rein weiblichen Individuen mit sog. Ovarialagenesie ein Teil chromosomal männlich ist (Wilkins, Grumbach und van Wyk).

Overzier berichtete kürzlich über 2 Geschwister im Alter von 12 und 15 Jahren, die bislang als Mädchen galten, nach dem Hautkerntyp und dem Leukocytenkerntyp jedoch genetisch männlich waren. Das äußere Genitale zeigte bei beiden Kindern eine bisher nicht beobachtete Form. Das ältere hatte ein etwa 2 cm langes, penisartiges Gebilde mit zurückstreifbarem Praeputium. Am unteren Rand, jedoch noch innerhalb desselben, fand sich das Orificium urethrae. Der Harnröhrenverlauf war gebogen, männlich, ohne Anhalt für einen Sinus urogenitalis. Der Damm war 7 cm hoch. Man fand keine Vagina, kein Scrotum und keine Labien. Bei dem jüngeren Kind waren die Veränderungen gleich aber kleiner. Weder durch eine Laparoskopie noch durch eine Laparotomie ließen sich bei den Kindern irgendwelche Gonadenreste finden. Beidseits etwas oberhalb der Linea terminalis, cranial von der normalen Insertionsstelle der Ligamentum infundibuli pelvis fand sich jedoch ein etwa 20 mal 3 mm großes Gebilde, das histologisch aus einer fötalen Tube und einem gut entwickelten Epoophoron, jedoch aus keinerlei Gonadenanteilen bestand. Bei diesen Kindern wurde in Anbetracht der gleichen Veränderungen als Ätiologie eine Genschädigung angenommen. Die Entwicklung des Wolffschen und Müllerschen Ganges ist bei diesen genetisch männlichen Individuen ohne jegliche Gonadenanteile auf einer frühembryonalen Entwicklungsstufe stehengeblieben, weil jegliche Stimulierung infolge Agenesie der Gonadenanlage ausgeblieben ist.

Nach Overzier stimuliert die erste Anlage der Gonaden, die erste Anlage des Wolffschen und Müllerschen Ganges (Initialinduktion), worauf später durch die Dauerinduktion der weiterentwickelten Gonaden, das männliche oder weibliche Gangsystem aufgebaut wird. Fehlt die Dauerinduktion, dann läuft nach dem Anstoß durch die Initialinduktion, die Entwicklung der Gänge bei genetisch männlichen und weiblichen Individuen gleichermaßen in weiblicher Richtung ab. Fehlt aber auch die Initialinduktion, wie bei einer congenitalen Agenesie, dann bleiben die Wolffschen und Müllerschen Gänge unentwickelt nebeneinander bestehen.

B. Anorchie und Hodenaplasie:

Fälle angeborener Anorchie sind selten, aber die Durchsicht der Literatur zeigt, daß es doch eine Reihe durch Obduktion gesicherter Fälle gibt. Neben einer Agenesie kommt ätiologisch, besonders wenn sich ein männlich differenziertes äußeres Genitale findet, eine embryonale Atrophie der Gonaden in Frage. Fälle einer Anorchie wurden von Counseller und Walker, Heller, Nelson und Roth sowie von Hepburn veröffentlicht. Oft ist die Anorchie dabei gleichzeitig mit schweren Mißbildungen der Urogenitalorgane verbunden. Nach Counseller und Walker soll bei einem Teil der Fälle die Anorchie darauf beruhen, daß keine Vereinigung von Hoden und Nebenhoden eintritt, wodurch der Hoden atrophiert und verschwindet.

Häufiger als eine Anorchie ist eine Hodenaplasie. Im Scrotum finden sich dabei kleine, derbe Gebilde, die histologisch meist nur Bindegewebe und Abkömmlinge des Wolffschen Ganges enthalten. Selten findet man vereinzelt atrophierte und obliterierte Tubuli. Zwischenzellen fehlen. Diese Gebilde gehen praktisch immer mit völliger Funktionslosigkeit einher. Heller, Nelson und Roth bezeichneten, wegen des sich entwickelnden Früheunuchoidismus, dieses Krankheitsbild auch als funktionelle präpuberale Kastration.

Die 17 Ketosteroidausscheidung ist entsprechend dem Fehlen der Leydigzellen deutlich erniedrigt, während die Gonadotropinausscheidung im Urin infolge des völligen Mangels an Keimepithel deutlich erhöht ist.

Als ätiologischen Faktor hat man vor allem die Steißlagengeburt (Simmonds, Nowakowski) angeführt und tatsächlich findet man vor allem bei Frühgeburten, die in Steißlage geboren wurden, ausgedehnte Blutungen im Hodenparenchym. Ob diese Blutungen eine Rolle spielen, ist nicht bewiesen, aber theoretisch ist möglich, daß bei starken Hämorrhagien die Hodenkanälchen und die Zwischenzellen, bei einer widerstandsfähigen Tunica albuginea, infolge der entstehenden Kompression atrophieren und so eine völlige Fibrose der Gonaden bedingen können (Weyeneth). Daneben kommt eine Atrophie infolge Beeinträchtigung der Blutversorgung bei Herniotomien in Betracht (Prader, Weyeneth). Michelson fand außerdem bei Mißbildungen im Bereich der abführenden Samenwege in einem großen Anteil fehlende oder völlig atrophische Hoden. In diesem Zusammenhang muß erwähnt werden, daß bei Mißbildungen der abführenden Samenwege (besonders im Bereich der Ductuli efferentes) eine Hodenatrophie und eine Schädigung des Interstitiums eintreten kann. Es dürfte dabei durch eine Rückstauung der Hodensekrete zu einer Druckatrophie kommen.

Ähnliche Veränderungen fand Young im Tierversuch bei einer Unterbindung des Nebenhodenkopfes, während weiter distal angelegte Ligaturen ohne Wirkung auf das Hodenparenchym waren. Nach Knaus soll am Übergang vom Schweif zum Körper des Nebenhodens ein Druckregler sich finden, der bei weiter distal gelegnem Verschluss eine Rückstauung der Hodensekrete verhindert. Berücksichtigt man aber auch all diese ätiologischen Momente, so wird trotzdem ein großer Teil der Hodenaplasien in ihrer Ursache ungeklärt bleiben.

C. Die congenitale germinale Aplasie:

Von del Castillo, Trabucco und de la Balze wird, wie bereits oben erwähnt, ein Nichteinwandern der primären Geschlechtszellen in die Keimdrüsenanlage und von Weyeneth daneben die Möglichkeit einer Störung im Furchungsstadium angenommen. Beide Ansichten sind hypothetisch und nicht bewiesen. Vielleicht spielen auch Erkrankungen der Mutter in der Gravidität ätiologisch eine Rolle. Da aber nach Nelson auch die Möglichkeit eines frühkindlichen Absterbens der Keimzellen besteht und oft allein aufgrund des histologischen Bildes eine Differenzierung in eine congenitale germinale Aplasie und eine frühkindlich erworbene germinale Aplasie nicht möglich ist, müssen vor der Annahme einer congenitalen germinalen Aplasie alle Möglichkeiten einer exogenen frühkindlichen Keimzellschädigung ausgeschlossen werden.

Die klinische Untersuchung dieser Patienten zeigt keinerlei eunuchoiden Symptome. Libido und Potentia coeundi sind entsprechend der erhaltenen und ungestörten Leydigzellfunktion nicht beeinträchtigt. Die Adnexe sind normal entwickelt. Palpatorisch sind die Hoden meist etwas kleiner als normal. Die Gonadotropinausscheidung im Urin ist praktisch immer erhöht.

Mikroskopisches Hodenbild:

Die Hodenkanälchen sind klein, infantil geblieben, der durchschnittliche Durchmesser beträgt nach Weyeneth 40–70 μ . Die Sertolizellen sind voll ausgereift, die Kernmembran ist deutlich, läßt aber die sonst so charakteristische Fältelung vermissen (Weyeneth). Im Tubuluslumen findet man manchmal desquamierte Sertolizellen oder nur eine hyaline, inhomogene Masse. Die Basalmembran ist nie verdickt. Die Leydigischen Zwischenzellen sind morphologisch normal und nur in einigen Fällen vermehrt (Weyeneth, Heni).

D. Ursachen einer Hodenatrophie in der Kindheit:

Im großen und ganzen kommen alle ätiologischen Momente wie beim Erwachsenen, in der Regel mit Ausnahme der Mumpsorchitis, in Betracht. Daneben ist vor allem der Kryptorchismus von großer Bedeu-

tung. Die Pubertätsmerkmale treten beim bilateralen Kryptorchismus meist wegen der nicht geschädigten Leydigzellfunktion zu normaler Zeit auf, während das Samenepithel nach Nelson und Sohval bereits nach dem 6. Lebensjahr leichte und nach dem 12. und 13. Lebensjahr schwere und irreparable Schädigungen aufweist. Das Keimepithel schwindet weitgehend und auch die Sertolizellen können nach Weyeneth degenerative Veränderungen aufweisen. Die Ursache der Keimzellschädigung beim Kryptorchismus darf dabei sehr wahrscheinlich in einer Wärmeschädigung gesucht werden, obwohl man bei einem Teil der Fälle sicher auch eine anlagemäßige Schädigung der Spermiogenese annehmen muß (Nelson, Sohval).

VIII. Hypogonadismus beim Knaben und verzögerte Entwicklung:

Tritt bis zum 15. Lebensjahr kein Zeichen einer beginnenden Reife auf, so wird man vor die Frage gestellt, ob es sich in dem gegebenen Falle um einen Hypogonadismus, oder nur um eine einfache Entwicklungsverzögerung handelt.

Bei der klinischen Beurteilung kommt dabei nach Wilkins der Knochenentwicklung eine wichtige Rolle zu, da der Zeitpunkt des Pubertätseintritts eng mit der Skelettreife verknüpft ist. So ist der Pubertätseintritt durch das Erscheinen des ersten Daumensesambeines gekennzeichnet.

Daneben kann die Beurteilung der Körperproportionen einen Hinweis geben. Ihre Bestimmung erfolgt durch Messen der Unterlänge (vom Boden zum oberen Symphysenrand) und der Oberlänge (Gesamtlänge weniger Unterlänge). Vor dem 10. Lebensjahr ist die Oberlänge größer als die Unterlänge, während nach dem Pubertätseintritt die Unterlänge um 0—7 cm größer als die Oberlänge ist. Ist die Differenz größer, so spricht man von eunuchoiden Proportionen. Sie sind typisch für jeglichen verspäteten oder nie eintretenden Pubertätsbeginn (Prader).

Die Gonadotropine sind vor dem 12. und 13. Lebensjahr nicht nachweisbar. Ihre Bestimmung in den unteren Titerbereichen ist schwierig und im Einzelfalle kann meist nicht entschieden werden, ob es sich um einen Normal- oder Subnormalwert handelt. Eine Erhöhung ist dagegen gut erfaßbar. Ein Verdachtsymptom auf erhöhte Gonadotropinwerte sind die vom Klimakterium bekannten Wallungen, die nach Prader schon bei 15—20 jährigen Patienten mit einem hypergonadotropen Hypogonadismus auftreten können. Die Entwicklung der sek. Geschlechtsmerkmale geht ungefähr der 17 Ketosteroidausscheidung parallel. Das gleiche gilt für die Penis- und Prostataentwicklung. Die 17 Ketosteroidausscheidung ist um das 13. Lebensjahr hoch genug, um eine Abweichung erkennen zu können.

Abschließend soll an dieser Stelle eine Zeittafel der normalen Pubertätsentwicklung beim Knaben nach Prader wiedergegeben werden.

Alter	somatische Merkmale	Hormonbefund
vor dem 10. Lebensjahr	infantile Verhältnisse, Testesvolumen ca. 1 ccm.	17 Ketosteroide unter 1mg/Tag, Gonadotropine nicht nachweisbar.
11. Lebensjahr	Testes, Penis und Prostata beginnen zu wachsen.	17 Ketosteroidaus- scheidung 1-4mg/Tag.
12.-13. Lebensjahr	Wachstum des Kehlkopfes, Zunahme des Längenwachstums, Auftreten des ersten Sesambeines.	FSH wird nachweis- bar
13.-14. Lebensjahr	Testesvolumen ca. 5 ccm. Penis und Prostata wachsen stark, leichte Brustdrüsen- schwellung.	17 Ketosteroidaus- scheidung 3-8mg/Tag FSH 4-6 Mäuseein- heiten.
14.-15. Lebensjahr	Stimmbruch, beginnende Axillarbehaarung, Pubesbe- haarung weiblich begrenzt, beginnende Schnauzbehaa- rung, stärkere Brustdrüsen- schwellung.	
15. Lebensjahr	Auftreten reifer Sperma- tozoen.	17 Ketosteroidaus- scheidung höher als beim Mädchen.
16.-17. Lebensjahr	Akne, zunehmende Körper- und Gesichtsbehaarung, Stirnhaargrenze männlich, Pubesbegrenzung männlich, Rückgang der Brustdrüsen- schwellung.	

Neben der klinischen Untersuchung kann eventuell eine Hodenbiopsie Aufschluß darüber geben ob bei einem Patienten ein Hypogonadismus oder eine einfache Entwicklungsverzögerung vorliegt. So findet sich im Falle einer abnormalen Entwicklung bei der Hodenbiopsie eine Ungleichförmigkeit des Hodenbildes, wobei neben annähernd normal entwickelten Tubuli, Tubuli mit einer verzögerten oder ausgebliebenen Reife zur Darstellung kommen. Die Durchmesser der nicht gereiften Tubuli sind infantil, das Keimepithel ist unreif oder in seinem Reifegrad deutlich zurückgeblieben. Dieser Befund ist charakteristisch für eine inkomplette Reifung. Das Zwischengewebe ist oft zellreicher.

Einfache Entwicklungsverzögerung

Dieses Syndrom ist häufig und stellt wie die Pubertätsfettsucht keine Endokrinopathie dar, sondern eine Variante der normalen Entwicklung.

Diese Knaben zeigen einen 2- bis mehrjährigen Rückstand im Wachstum, als auch in der Gewichts- und Knochenentwicklung. Entsprechend der verlangsamten Knochenentwicklung tritt auch die Pubertät verspätet ein. Bei der klinischen Untersuchung findet man außer dem allgemeinen Entwicklungsrückstand keine Besonderheiten. Oft kann man anamnestisch erfahren, daß die Mutter oder der Vater sich in ähnlicher Weise entwickelt hat und man kann dann mit einer gewissen Sicherheit die Diagnose einer einfachen Entwicklungsverzögerung stellen. Findet man keine entsprechende Anamnese, so kann die Diagnose nur vermutungsweise gestellt werden und man muß abwarten, ob sich die Vermutung im Laufe der Jahre bestätigt. Oft ist die Ursache einer Entwicklungsverzögerung aber auch in einer Unterernährung oder einer lang dauernden Erkrankung zu suchen. In beiden Fällen ist eine hormonelle Behandlung kontraindiziert (Prader).

IX. Die Ätiologie der primären Hodenatrophie:

A. Mangelernährung und Hypovitaminosen:

Die durch eine quantitativ unterwertige Nahrung bedingten regressiven Veränderungen der Spermio-genese, dürften zum größten Teil nicht auf eine direkte Gonadenschädigung, sondern auf eine hormonelle Sparschaltung (Hungervagotonie) und eine dadurch bedingte unterwertige Stimulierung der Gonaden durch die Hypophysenvorderlappenhormone zurückzuführen sein (Orthner, Moore). Ähnlich sind die Verhältnisse bei schweren Verdauungs- und Resorptionsstörungen durch Erkrankungen im Bereich des Magendarmtraktes.

Demgegenüber scheinen Hypovitaminosen eine direkte Schädigung der Gonaden bewirken zu können. Es scheint, daß ein Epithel auf einen Mangel eines für seinen Stoffwechsel wichtigen Faktors um so leichter mit regressiven Veränderungen antwortet, je höher entwickelt und differenziert es ist. In diesem Zusammenhang führt nach Mason ein Vitamin A Mangel zu degenerativen Veränderungen des Keimepithels und zu einer Zeldesquamation. Die Schädigung dürfte aber nicht irreparabel sein, da Zufuhr hoher Vitamin A Dosen zu einer Regeneration und völligen Wiederherstellung des Epithels führen kann. Degenerative Veränderungen des Keimepithels werden von Weyeneth und Moore auch für Vitamin E Mangel angenommen. Vitamin B Mangel soll nach Moore zu einem Verlust der Libido und zu einer Schädigung der Keimzellentwicklung führen.

Daneben kommt dem Mangel bestimmter Aminosäuren eine gewisse Bedeutung zu (Moore). Nach Weyeneth sollen besonders in der Zeit der eintretenden Reife, Hypovitaminosen einen ungünstigen Einfluß haben und nach Brown ist das Ausmaß der Schädigung viel tiefgreifender als beim Erwachsenen.

Ob den Hypovitaminosen in einem zivilisierten Lande allerdings überhaupt eine große Bedeutung zukommt, sei dahingestellt. Immerhin ist bei der Diskussion der ätiologischen Faktoren einer Hodenatrophie diese Möglichkeit in Betracht zu ziehen.

B. Hodenatrophie bei anoxämischen Zuständen und Kachexie:

Bei angeborenen Herzfehlern, die ein extrauterines Leben ermöglichen (Offenbleiben des Ductus Botalli, Pulmonalstenose und Isthmusstenose der Aorta), reifen die Tubuli seminiferi scheinbar infolge des chronischen Sauerstoffmangels nicht voll aus und eine Sklerose der Tunica propria kann folgen (Sniffen). Ähnliche Beobachtungen kann man bei chronischen Anämien machen. Waren die Tubuli bereits ausgereift, so treten degenerative Veränderungen am Keimepithel, aber auch eventuell an den Sertoli- und Leydigischen Zwischenzellen auf (Sniffen). Die bei chronischen Tuberkulosen, Nierenleiden und malignen Tumoren beobachteten Hodenatrophien dürften ebenfalls teilweise durch eine Hypoxämie als Folge der meist entstehenden schweren Anämie bedingt sein. Daneben muß aber bei diesen Erkrankungen auch ein Eiweißmangel und eine chronische Intoxikation in Betracht gezogen werden.

C. Hodenatrophien bei Alkoholismus und Lebercirrhosen:

Bei chronischem Alkoholismus sind Atrophien des germinativen Gewebes sehr häufig und auch Zwischenzellatrophien können beobachtet werden. Im Vordergrund stehen aber die degenerativen Veränderungen am Keimepithel und wie viele chronischen Erkrankungen scheint auch die dauernde Alkoholintoxikation das empfindlichere Keimepithel stärker zu schädigen als das inkretorische (Orthner, Weichselbaum).

Bei einem großen Prozentsatz der Lebercirrhotiker findet man eine Hodenatrophie und nicht selten ist diese mit einer Gynäkomastie vergesellschaftet. Die Pubesbehaarung zeigt daneben einen weiblichen Behaarungstyp. Als Ursache für diesen Symptomenkomplex wird ein ungenügender Abbau der Östrogene und eine dadurch bedingte Hemmung der gonadotropen Aktivität des Hypophysenvorderlappens angenommen (Orthner, Rupp, Cantarow, Rakoff und Paschkis).

Neben der Ansicht, daß der Hypogonitalismus bei der Lebercirrhose allein durch die Erkrankung der Leber und die damit verbundene Zunahme der Östrogene im Blut bedingt ist, wird von anderer Seite bereits eine angeborene Hodenhypoplasie angenommen. So fand Müller bei 159 Kranken mit einer Lebercirrhose, viermal häufiger als bei der Durchschnittsbevölkerung eine Hypotrichose. Für eine erbkonstitutionelle Hypotrichose sprach nach seiner Ansicht die Tatsache, daß die Cirrhotiker ausnahmslos angaben schon von Jugend an, d. h. Jahre, meist Jahrzehnte vor den ersten Krankheitserscheinungen

gering behaart gewesen zu sein. Daneben zeigten genealogische Erhebungen, daß die Hypotrichose der Cirrhotiker in den untersuchten Fällen ausgesprochen dominant vererbt wurde. Die Hoden waren durchwegs auch in den jüngeren Jahrgängen kleiner als bei Kontrollpersonen und es fand sich ein ausgesprochener Parallelismus zwischen Hodengröße und Behaarungsstärke. Nach Müller soll der bei der Überzahl der Cirrhotiker festzustellende Hypogonitalismus weitgehend erbkonstitutionell sein und einen für die Cirrhose wesentlichen Dispositionsfaktor darstellen.

Aber selbst wenn man einen erbkonstitutionellen Hypogonitalismus annimmt, dürften im Rahmen der Lebercirrhose doch auch sekundär atrophische Veränderungen durch eine Hemmung der Hypophyse infolge des erhöhten Östrogenspiegels und primär atrophische Veränderungen durch die Cirrhosekachexie und eine eventuelle Alkoholintoxikation, an der Beeinträchtigung der Gonadenfunktion beteiligt sein.

D. Beeinträchtigung der Spermiogenese durch Eingriffe am abdominalen Grenzstrang:

Ausgehend von einer Beobachtung Hellers, der nach einseitiger Sympathektomie bei einem 45 jährigen Mann mit Endangitis obliterans in Höhe von L₅—S₁ ein völliges Erlöschen der Sexualfunktion auftraten sah, wurden in den folgenden Jahren zahlreiche gleichartige Fälle in der Literatur veröffentlicht. So berichteten Dick, Lemmon und Poppen, Heller, Bandmann, Dreßler, Hurst und Bauer über Störungen der Sexualfunktion einschließlich der Spermiogenese nach Grenzstrangresektionen. Daneben wurden aber auch Fälle mit fehlender Spermiogenesehemmung nach Sympathektomie und selbst länger dauernde Erotisierungen beschrieben (Lemmon und Poppen, Bandmann). Unklar erscheint, warum in manchen Fällen eine Hodenatrophie auftritt und in anderen nicht. Nach einer lumbosacralen Sympathektomie tritt normalerweise eine Erweiterung der Gefäße, durch Wegfall übergeordneter tonischer Impulse auf. Die Folge ist eine vermehrte Durchblutung auch des Genitale, da die nervösen Bahnen der Geschlechtsorgane dem Lumbal- und Sacralmark entstammen. Nach Braeuker kann diese erhöhte Durchblutung zu einer Temperatursteigerung von 1—5 Grad führen. Es wäre also durchaus möglich, daß allein diese Temperatursteigerung die Ursache der Spermiogenesehemmung ist. In den Fällen ohne Spermiogenesehemmung könnten organische Wandveränderungen der Gefäße nur eine geringe Mehrdurchblutung nach Sympathektomie zur Folge haben, also keine Temperatursteigerung bewirken und eventuell durch eine Normalisierung der vorher ungenügenden Durchblutung, die von manchen Forschern beobachtete Erotisierung erklären. Es wäre also immerhin denkbar, daß in Fällen, in denen die Hodenarterien von dem pathologischen Gefäßprozeß nicht befallen sind, die Sympathektomie zu einer beträchtlichen Mehrdurchblutung und einer

erheblichen Temperatursteigerung führt, was schließlich eine Spermiogenesehemmung erklären könnte, während in Fällen eines Mitbefalls der Hodenarterien die Sympathektomie zu einer Normalisierung der Durchblutung und damit zu einer Erotisierung und Verbesserung der Spermiogenese führen könnte.

E. Fertilitätsstörungen bei Paraplegien:

Hodenatrophien bei Paraplegien wurden unter anderen von Bors und Mitarbeitern, Horne und Mitarbeitern, Stemmermann und Zeitlin beschrieben. Übereinstimmend fanden dabei diese Autoren eine einfache Keimzellatrophie. Nach Bors ist die Gleichförmigkeit der Biopsiebefunde sehr groß, der einzige Unterschied liegt im Ausmaß der Atrophie. Im allgemeinen fand sich eine Zellpyknose, eine mangelnde mitotische Aktivität und die Zahl der Zellen in jedem Stadium lag weit unter der Norm. Stemmermann fand außerdem bei hochgradigen Keimzellatrophien eine Verdickung der Tubuluskapsel. Horne sah eine Leydigzellhyperplasie, während dies von Bors nicht bestätigt werden konnte. Die Keimzellatrophie scheint dabei die Folge einer Hyperämie und Hyperthermie auf neurogener Basis zu sein.

Bors fand daneben bei Paraplegien mit Neigung zu Spastizität, zeitweise eine Kontraktion des Scrotums. Dies könnte nach seiner Ansicht ein weiterer schädigender Faktor sein, da die temperaturregulierende Wirkung der Tunica dartos wohl bekannt ist. Daß die Keimzellatrophie wenigstens zum Teil Folge einer Wärmeschädigung sein dürfte, wird auch durch die Beobachtung von Bors an einem Patienten demonstriert. Bei diesem Patienten fanden sich anfangs etwa 600 000 unbewegliche Spermien im ccm, während nach Applikation von Eispackungen 2—3 mal pro Tag für 30 Minuten, nach 3 Monaten die Spermienzahlen auf 30 Mill. pro ccm mit 4% beweglichen Formen angestiegen waren. Neben der Wärmeschädigung dürfte nach Bors auch eine Störung im Hormonhaushalt eine Rolle spielen. In seinem Krankengut waren die Östrogene in 30 von 34 Fällen erhöht. Leberfunktionsproben zeigten einen normalen Ausfall. Eine Nebennierenrindenüberfunktion (Östrogene werden beim Manne zum Großteil in der Nebennierenrinde gebildet) wurde deshalb angenommen. Die Nebennierenrindenüberfunktion dürfte dabei wegen der gehäuften Infekte bei Paraplegien im Sinne eines Adaptationsmechanismus zustande kommen. Die damit verbundene vermehrte Bildung von Östrogenen könnte zu einer Hemmung des Hypophysenvorderlappens und einer damit verbundenen Verminderung der FSH Ausscheidung führen, die sekundär atrophische Veränderungen am Hoden bewirken würde. Bors fand entsprechend dieser Ansicht bei 25 von 29 Patienten eine erniedrigte FSH Ausscheidung im Urin. Neben diesen ätiologischen Faktoren wurde die Hodenatrophie bei Paraplegien von manchen auch als Folge der Zerstörung einer übergeordneten Verbindungsbahn zwischen Hypothalamus und Gonaden angesehen.

F. Hodenatrophie bei *Dystrophia myotonica*:

Postpuberale Sexualstörungen sind bei der *Dystrophia myotonica* ein häufiges und charakteristisches Symptom. Libido und Potentia coeundi erlöschen in jungen Jahren. Das Hodenbild ist nach Keschner und Davison, Nadler und Mitarbeitern, McCaughey und Brown sowie Tillinger und Bassöe durch eine Degeneration des Keimepithels und verschiedene Grade einer Tubulussklerose gekennzeichnet. Die Zwischenzellen fanden einige Autoren gewuchert, andere rückgebildet. Die Gonadotropinausscheidung im Urin ist nach Howard und Mitarbeitern sowie nach McCaughey und Brown erhöht. Die 17 Ketosteroidausscheidung ist nach Weyeneth und Tillinger normal, während andere Forscher eine Erniedrigung fanden. Übereinstimmend wird die Hodenschädigung bei der *Dystrophia myotonica* als nicht hypophysären Ursprungs angesehen. Die Veränderungen ähneln dabei sehr dem Klinefelter Syndrom, obwohl es sich bei der Überzahl der Patienten um das Bild der postpuberalen Tubulussklerose handeln dürfte, da die sonst für das Klinefelter Syndrom so charakteristischen unreifen Tubuli fehlen (Tillinger). In Zweifelsfällen kann nur durch die Bestimmung des chromosomalen Geschlechts entschieden werden.

C. Die Röntgenschädigung des Keimepithels:

Dem erstmaligen Anwenden von Röntgenstrahlen in der Medizin folgte bald die Erkenntnis, daß ionisierende Strahlen zu einer Schädigung biologischen Gewebes führen können. Die degenerative Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Hoden wurde 1903 von Albers und Schönberg entdeckt.

Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Keimepithel besteht neben der selektiven Zerstörung dieses Gewebes, besonders bei kleineren Strahlendosen in eventuell auftretenden Mutationen. Die einzelnen Zellen eines Organismus und unter ihnen die Keimzellen enthalten außer den Funktionsstrukturen auch Erbstrukturen. Der im Zellkern lokalisierte Anteil wird als Genom und der im Cytoplasma enthaltene als Plasmom bezeichnet (Marquardt). Gegenüber energiereichen Strahlen erweist sich das Plasmom verhältnismäßig widerstandsfähig, während die erbtragenden Strukturen im Zellkern eigentümlicherweise labil reagieren und an ihnen bleibende Änderungen, die sogenannten Mutationen, ausgelöst werden können. Unter diesen Mutationsschritten bewirken die Vitalitätsmutationen eine mehr oder minder deutliche Herabsetzung der Gesamtlebensleistung, sei es, daß die betroffenen Individuen gegen die Wechselfälle des Daseins empfindlicher sind, sei es, daß sie kürzer leben oder vermindert fortpflanzungsfähig sind, während bei den Subletalitätsmutationen das betroffene Individuum nur unter günstigen Bedingungen ausnahmsweise einmal zur Fortpflanzung kommen kann. Die Letalitätsmutationen bewirken schließlich in 100% der Fälle eine tödliche Wirkung (Mar-

quardt) und manche Fälle wiederholter Fehlgeburten dürften darin ihre Erklärung finden. Nach Brown kann das Auftreten schädlicher Mutationen für 3 von 5 Kindern eines Mannes vorausgesagt werden, der insgesamt 225r in präpuberaler Zeit auf seine Gonaden bekommen hat.

Ausschlaggebend für den Bestrahlungseffekt sind der Energiegehalt der Strahlung und die im bestrahlten Gewebe absorbierte Dosis. Daneben spielt die Struktur und der Lebensrhythmus des bestrahlten biologischen Objektes eine mitentscheidende Rolle (Oeser). Die physikalische Strahlenwirkung steigt stufenförmig mit dem Energiegehalt an. Während energiearme Strahlen nur die Brownsche Molekularbewegung mit dem Effekt der Wärmewirkung anregen, gelingt es den Lichtstrahlen bereits Umlagerungen im Molekularaufbau zu erzielen. Noch energiereichere Strahlen (größer als 32 Elektronenvolt) vermögen darüber hinaus, die geöffneten Atome und Moleküle in ihrem elektrischen Gleichgewicht zu stören. Die Strahlenenergie der Röntgen- und Radiumstrahlen wird dabei zuerst in Elektronenenergie umgewandelt, die ihrerseits eine Ionenbildung auslöst (Oeser).

Eine besondere Bedeutung schreibt man dabei den Spaltprodukten des intrazellulären Wassers, d. h. den OH und HO₂ Radikalen sowie dem bei Sauerstoffanwesenheit daraus entstehenden H₂O₂ zu (Langendorff). Bei genügender Intensität ionisierender Strahlen kommt es dadurch zu Veränderungen der biologischen Struktureinheiten, die zunächst zu Funktionsstörungen und bei der toxischen Dosis zum Strahlentod der geöffneten Zellen führen. Während die Bestrahlung mit extrem hohen Dosen den gleichzeitigen Untergang aller Zellen des Hodenkanälchens herbeiführt, werden durch kleinere Dosen fast nur die Spermatogonien als empfindlichste Zellen der Spermiogenese geschädigt (Wattenwyl und Joël). Diese Schädigung äußert sich in einem vorübergehenden Teilungsstillstand und bei einem mehr oder weniger großen Teil der Spermatogonien in Kernpyknose, Wandhyperchromatose und Chromatolyse, Erscheinungen welche als Früheffekte bezeichnet wurden. Je stärker die Dosis umso größer ist die Zahl der nekrobiotisch zugrunde gehenden und verschwindenden Spermatogonien. Später kommt es durch Fehlen der Mutterzellen zu einer schrittweisen Depopulation der Samenkanälchen. Dies führt zu dem Phänomen, daß bei Röntgenschädigungen die Keimzellatrophie in der umgekehrten Reihenfolge wie bei einfach degenerativ-atrophischen Veränderungen abläuft. Aber bereits nach einer Einzeldosis von 2-3000 r kehrt sich dieser Vorgang nach Günsel wieder um und folgt überwiegend der einfachen Atrophie.

Neben den Röntgenstrahlen kommt heute auch den bei Atomzerfall freiwerdenden Neutronenstrahlen eine gewisse Bedeutung zu. So berichten Robinson und Engle über einen Patienten, der bei der Erforschung eines Atomprojektes einer kurzfristigen Neutronenbeschießung

ausgesetzt war. Die Hodenbiopsie zeigte bei einer unveränderten Tunica propria und Basalmembran einen fast völligen Schwund des Keimepithels. Nur vereinzelt wurden noch Spermatogonien gefunden. Das interstitielle Gewebe war weitgehend unverändert. Eine gewisse Repopulation fand sich nach 12–15 Monaten. Die Schädigung bei einer Neutronenbeschießung kommt durch penetrierende Neutronenpartikel zustande, die im Gewebe durch Zusammenstoß mit Stickstoff- oder Wasserstoffatomen Protone abspalten, welche eine Ionisierung des Gewebes herbeiführen. Untersuchungen in Japan zeigten, daß der Bestrahlungseffekt bereits am 4. Tage sichtbar wird und daß bei Patienten, die die Atombombenexplosion in einem Umkreis von 1500 Metern erlebten, der gesamte Hoden von der Schädigung ergriffen wurde.

X. Behandlung der primären Hodenatrophie:

In fast allen Fällen einer primären Hodenatrophie ist eine Behandlung mit den heute zur Verfügung stehenden Medikamenten aussichtslos und nur bei Fällen mit Oligospermien ist ihre Durchführung in gewissem Umfange erfolgversprechend. Die Einführung der Testosteronbehandlung geht auf eine Beobachtung von Heckel (1939) zurück, der nach Testosterongaben bei einem Patienten eine Azoospermie auftreten sah, die nach Unterbrechung der Behandlung zu einer überschießenden Regeneration des Keimepithels führte. Heller, Nelson, Hill, Henderson, Maddock und Jungck veröffentlichten 1950 Untersuchungen von 16 Patienten mit einem Testosteroneffekt. Sie fanden hierbei bioptisch ein Verschwinden der Leydigzellen, eine merkliche Abnahme der Größe der Samenkanälchen, eine Nekrotisierung des Keimepithels und eine merkliche Hyalinisierung der Basalmembran und der Tunica propria. 6 bis 17 Monate nach der Unterbrechung der Behandlung fand sich eine Genesung und in 5 Fällen eine deutliche Besserung. Dieser Vorgang der Regeneration des Keimepithels wird auch als Rebound Phänomen bezeichnet. Die Erfolge mit dieser Behandlung sind sehr unterschiedlich und in manchen Fällen ist sogar eine Verschlechterung feststellbar. So berichtet Charny von einer Besserung in 18,5% seiner Fälle, während in 10% eine Verschlimmerung eintrat, Getzoff berichtet von einem Erfolg in 7,5%. Günstiger erscheinen die Ergebnisse von Heinke und Tonutti, die bei Oligospermien mit Samenzahlen über 20 Millionen eine Besserung in 50% sahen.

Trotz der im allgemeinen also geringen Erfolge erscheint vielleicht diese Art der Behandlung doch gerechtfertigt, da immerhin eine gewisse Erfolgschance besteht, auf der anderen Seite aber keine andere Behandlung bekannt ist.

Die übliche Dosierung besteht in wöchentlichen Gaben von 3 mal 50mg Testosteron bis zum Erreichen einer Azoospermie, oder bis zu einer Gesamtdosis von 1500mg.

Neben dieser Behandlung von Oligospermien kommt eine Testosteronbehandlung vor allem bei Unterfunktionen der Leydigzellen in Betracht.

XI. Krankengeschichten von Patienten mit primärer Hodenatrophie.

An Ende der Betrachtungen über die primäre Hodenatrophie und die congenitalen Hodenschäden sollen an dieser Stelle nun noch einige Beobachtungen aus dem Krankengut der Universitäts-Hautklinik Würzburg kurz angeführt werden.

1. Congenitale Anorchie:

M. Hans, 32 Jahre alt.

Allg. Anamnese: Da sich schon bei der Geburt keine Hoden im Scrotum fanden und auch in den folgenden Jahren kein spontaner Descensus eintrat, wurde nach Angaben des Patienten 1940 der Versuch einer Orchipexie unternommen. Hierbei sollen sich aber weder im Leistenkanal noch im Abdomen Gonaden gefunden haben.

Vita sexualis: Entsprechend dem völligen Mangel an Keimdrüsengewebe fehlende Libido und Potentia coeundi.

Befund: Keine Körperbehaarung, fehlender Bartwuchs, eunuchoider Hochwuchs, infantiles Genitale, deutlich verkleinerte Prostata.

Behandlung: mit 250 mg Testosteron in 6 wöchentlichen Abständen.

Ätiologie: Da nach Dantschakoff die männliche Differenzierung des äußeren Genitale durch die androgene Wirkung eines in den Zwischenzellen des embryonalen Hodens gebildeten Hormones zustande kommt, dürfte es sich in dem vorliegenden Falle um eine Anorchie als Folge einer embryonalen Atrophie der Gonaden handeln. Die Ursache der embryonalen Atrophie der Gonaden ist aber ungeklärt.

2. Germinale Aplasie:

H. Johann, 28 Jahre alt, Landwirt

Allg. Anamnese: unauffällig

Vita sexualis: Libido und Potentia coeundi normal

Befund: 180 cm großer, 72 kg schwerer, hagerer Mann von maskulinem Habitus. Penis 12 cm lang, 11 cm Umfang. Prostata palpatorisch o. B. Beide Nebenhoden gut abgrenzbar, beidseits nur bohngroße, derbe Hoden.

Spermabefund: Menge 4,0 ccm, Aussehen dünnflüssig, pH Wert 7,4. Verflüssigungszeit beschleunigt. Auch im Sediment finden sich weder Spermien noch Zellen der Samenreifungsreihe.

Hodenbiopsie beidseits: Beidseits gewaltige Leydigzell-Hyperplasie. Nur vereinzelt enge, lediglich einige Sertolizellen enthaltende Tubuli sichtbar. Keine Fibrose, keine Tubulusverödung nachweisbar.

Diagnose: Germinale Aplasie.

Die in ihrem Durchmesser deutlich infantil gebliebenen Tubuli, die unveränderte Tubuluswand und der völlige Mangel an Keimepithel sprechen am ehesten für eine congenitale germinale Aplasie.

3. Metorchitische Hodenatrophie:

G. Werner, 20 Jahre alt, Landwirt.

Allg. Anamnese: Vor 2 Monaten Mumps mit rechtseitiger Hodenentzündung. Sonstige Anamnese unauffällig.

Vita sexualis: Libido und Potentia coeundi normal.

Befund: 180 cm großer, 75 kg schwerer, hagerer Mann von maskulinem Habitus. Hoden von normaler Größe und Consistenz. Beide Nebenhoden gut abgrenzbar, keine Induration. Prostata und Bläschendrüsen palpatorisch normal.

Spermabefund: Zwei Monate nach der Mumpsorchitis: Menge 6,0 ccm, dünnflüssig mit einem pH Wert von 7,6. Hochgradige Oligospermie von 9,4 Mill./ccm, bei nur 30% beweglichen Spermien und einer pathologischen Morphologie in 42%.

Hodenbiopsie beidseits: Re. findet sich fast eine totale Tubulusfibrose, teilweise aber auch eine Tubulusdegeneration II. und III Grades. Die Leydigzellen weisen zum Teil Involutionerscheinungen auf. Im Interstitium nur noch geringe Entzündungserscheinungen. Links findet sich ein fast reguläres Bild und in den meisten Tubuli ist eine Spermio-genese bis zu reifen Endformen nachweisbar..

Diagnose: Primäre Hodenatrophie im Anschluß an eine Mumpsorchitis. Ohne Behandlung kam es in dem vorliegenden Falle innerhalb von 6 Monaten zu einer weitgehenden Normalisierung des Spermabefundes. Bei der letzten Untersuchung fanden sich 100 Mill. Spermien im ccm bei einer normalen Morphologie und Beweglichkeit in 80%.

B. Alois, 43 Jahre alt, Landwirt.

Allg. Anamnese: Außer einer vor einigen Jahren durchgemachten Lungenentzündung Anamnese unauffällig.

Vita sexualis: Libido und Potentia coeundi ungestört.

Befund: 164 cm großer, 64 kg schwerer Mann von maskulinem Habitus. Beide Hoden größtmäßig an der unteren Grenze der Norm. Nebenhoden gut abgrenzbar. Prostata von normaler Größe und Consistenz.

Spermabefund: Menge 3,5 ccm, dünnflüssig mit einem pH Wert von 7,4. Auch im Sediment keine Spermien nachgewiesen.

Hodenbiopsie beidseits: In beiden Excisaten erhebliche Tubulusschädigung, praktisch nur noch mit Sertolizellen in den Lumina, ferner mit mäßiger peritubulärer Fibrose, fleckförmig mit weitgehender Verödung und peritubulärer Fibroblastose. Im Interstitium finden sich vereinzelt, entzündlich-knötchenförmige histio-lymphocytäre Ansamm-

lungen, zum Teil mit entzündlicher Zerstörung und Infiltration von Tubuli.

Diagnose: Schwerer Tubulusschaden mit orchitischem Restzustand.

4. Thermisch bedingte Hodenatrophie:

F. Reinhold, 21 Jahre alt, von Beruf Bäcker.

Allg. Anamnese: Bereits frühkindlich verdickter Hodensack. Mit 5 Jahren erstmals Wundrose dort. Mit 12 Jahren erneut am Scrotum. Seit dem 18. Lebensjahr zahlreiche Erysipelschübe am Scrotum mit zunehmender Verdickung.

Befund: gut mittelgroßer, athletisch gebauter Mann, von maskulinem Habitus. Scrotum über mannsfaustgroß, verdickt und derb. Sog. Lymphangioma circumscriptum cystoides am Scrotum und Peniswurzel. Beide Hoden und Nebenhoden etwa normal groß. Prostata und Bläschendrüsen normal palpabel.

Spermabefund: 8,2 Mill. Spermien im ccm. Motilität 40%, 32% path. geformte Spermien.

Hodenbiopsie re.: Intratubuläre Reifungsstörung mit Hypospermie und fast fehlender Mitosentätigkeit. Vermehrte Zellatypien in Höhe der Spermiozyten II. Ordnung. Keine vermehrte Sklerose oder Fibrose circumtubulär. Interstitium ödematös, sonst unauffällig. Ätiologisch handelt es sich in dem vorliegenden Falle um eine thermisch bedingte Hypospermatogenese, infolge eines sog. Lymphangioma circumscriptum cystoides mit meterysipelatöser Elephantiasis des Scrotums.

5. Postgonorrhöische Stauungsatrophie:

D. Katib, 45 Jahre alt, Kaufmann

Allg. Anamnese: Mit 19 Jahren beidseitige gonorrhöische Nebenhodenentzündung.

Vita sexualis: Bisher keine Kinder. Seit 8 Monaten außerdem zunehmende Impotentia coeundi. 1954 in Paris erfolglose Rekanalisationsoperation im re. Nebenhodengebiet.

Befund: Keine sicheren endokrinen Ausfallserscheinungen. Der re. Hoden ist wahrscheinlich infolge des operativen Eingriffes retentiert und im Leistenkanal fixiert, mäßige Verkleinerung. Der li. Hoden ist ebenfalls deutlich verkleinert. Beide Nebenhoden sind im Kopf- und Corpusbereich deutlich induriert. Geringe Prostatitis mit Urinbefund.

Ejakulatuntersuchung wurde nicht durchgeführt.

Hodenbiopsie li.: Endstadium einer kompletten Hodenatrophie, vereinzelt intratubulär noch Sertolizellen nachweisbar. Interstitielle Fibrose, fragliche Leydigzellinvolution, schwere Arterio- und Phlebosklerose, stark verbreiterte Tunica albuginea.

Ätiologisch sehr wahrscheinlich Endstadium einer durch postgonorrhöische Nebenhodenkopfinduration bedingte Stauungsatrophie.

6. Spermiogenetischer Stopp:

G. Albert, 30 Jahre, Landwirt.

Allg. Anamnese: keine Besonderheiten.

Vita sexualis: Seit über 8 Jahren kinderlos verheiratet. Libido und Potentia coeundi ungestört.

Befund: 176 cm großer, 69 kg schwerer Mann von männlichem Habitus. Prostata palpatorisch normal. Hoden unauffällig, Nebenhoden gut abgrenzbar.

Spermabefund: Azoospermie.

Hodenbiopsie: Spermiogenetischer Stillstand überwiegend in Höhe der Spermiozyten I. Ordnung.

Kein Hinweis in ätiologischer Hinsicht.

7. Hodenatrophie bei Tabes dorsalis:

H. Emil, 51 Jahre alt, Hilfsarbeiter.

Allg. Anamnese: 1944 Gonorrhoe, keine Luesanamnese.

Vita sexualis: normale Pubertät, mit 24 Jahren Zeugung eines Kindes. Seit einigen Jahren erloschene Libido.

Befund: Tabische Arthropathie, neurologisch und serologisch gesichert. Beide Hoden mäßig verkleinert und konsistenzvermindert. Nebenhoden gut abgrenzbar, Prostata und Bläschendrüsen normal, keine Ejakulatuntersuchung.

Hodenbiopsie: Fleckförmig verstärkter primärer Hodenschaden, bei stärkerer Ausprägung der Veränderungen auf der rechten Seite. Beidseits Reifungsverlangsamung, z. T. mit circumtubulärer Sklerose und Fibrose. Sertolizellen eigenartig degenerativ verändert (gestreckt, Spindelkerne mit schräg- oder paralleler Anordnung zur Wandung, dunkel eosinophiles Cytoplasma, vermehrte intercelluläre Vakuolen).

Diagnose: fleckförmig verstärkter primärer Hodenschaden von überwiegend nur geringem Ausmaß. Die degenerativen Veränderungen der Sertolizellen sind eventuell neurogener Ätiologie.

Zusammenfassung:

Am Anfang der vorliegenden Arbeit über die primäre Hodenatrophie und die congenitalen Hodenschädigungen wird ein kurzer Überblick über die embryonale Entwicklung des Hodens, über die morphologischen Änderungen des Hodenbildes während der Kindheit und in der Reifephase und eine Beschreibung des histologischen Erscheinungsbildes des ausgereiften Organs gegeben.

Anschließend folgt eine eingehende Darstellung des Untersuchungsganges bei männlichen Fertilitätsstörungen unter Aufzeigen normaler und pathologischer Befunde und eine Beschreibung der Biopsiebefunde bei Oligospermien bzw. Azoo-Aspermien. Nach Eingehen auf die Ätiologie der congenitalen Hodenschädigungen und der in der Kindheit erworbenen Hodenatrophien erfolgt eine zusammenfassende Beschreibung ätiologischer Faktoren bei primärer Hodenatrophie.

Am Ende der Arbeit werden schließlich einige Beobachtungen aus dem Krankengut der Universitäts-Hautklinik Würzburg angeführt.

Literaturverzeichnis:

- Balze F. A. de la, Arrilaga F. C., Irazu J. and Manzini R. E. Klinefelter Syndrom: A study of 5 cases.
J. Clin. Endocrinol. 12: 1426—1444, 1952
- Bandmann F.: Die Beeinflussung der Hodenfunktion durch Resektion des lumbalen Grenzstranges.
Chirurg 20: 3, 1949
- Bandmann F.: Lumbale Grenzstrangresektion und Hodenfunktion.
Dtsch. Gesundheitswesen 301—305, 1951
- Bassöe H. H.: Familial congenital muscular dystrophy with gonadal dysgenesis.
J. Clin. Endocrinol. and Metab. 16: 1614—1621, 1956
- Bauer K. H.: Über Sympathikuschirurgie
Med. Klin. 33: 1355—1356, 1937
- Bohnstedt R. M. and L. Wagner: Zum Problem der Spermauntersuchung
Ärztliche Wschr. 4: 460, 1949
- Bors E., Engle E. T., Rosenquist R. C., Holliger V. H.
Fertility in paraplegic males
J. Clin. Endocrinol. 10: 381, 1950
- Braeucker W.: Die anatomischen und physiologischen Grundlagen der lumbosacralen Sympathektomie.
Arch. f. klin. Chir. 183: 636—652, 1935
- Brown W. E.: Current reviews: the human testis
Fert. and Steril. 7: 284—298, 1956
- Burckhardt Th. und Schmitt A.
Zur Frage der Beeinflussung der Sexualfunktion durch Eingriffe am abdominellen Grenzstrang.
Med. Klin. 1310, 1949
- Cary W. H.: Examination of semen with special reference to its gynecological aspects.
Am. J. Obst. and Gynec. 74: 615—638, 1916
- Castillo E. B. del, Trabucco A. and de la Balze F. A.
Syndrome produced by absence of the germinal epithelium without impairment of the Sertoli- or Leydig cells.
Endocrinol. 7: 493, 1947
- Catsch A.: Die Risiken für den Menschen durch nukleare Strahlen.
Dtsch. Med. Journ. 8: 342, 1955
- Charny C. W.: Testicular biopsy: Its value in male fertility.
J. A. M. A. 115: 1429—1433, 1940
- Charny C. W.: The testis biopsy in diagnosis in sterility.
Springfield: CC Thomas 1946
- Charny C. W.: Treatment of male infertility with large doses of testosterone.
J. A. M. A. 160: 98—101, 1956
- Charny C. W., Conston A. S. and Meranze D. S.
Development of the testis: A histologic study from birth to maturity with some notes on abnormal variations.
Fert. and Steril. 3: 462—476, 1952
- Charny C. W., Conston A. S. and Meranze D. S.
Preadolescent hypogonadism and infertility: A histologic study of male development.
Fert. and Steril. 4: 518—526, 1953

- Chiari H.: Über Orchitis variolosa
Ztschr. f. Heilkunde 10 : 340, 1899
- Cooper I. S. and Hoen T. I.: Gynecomastia in paraplegic males.
J. Clin. Endocrinol. 9 : 457, 1949
- Cooper I. S. and Hoen T. I.: Metabolic disorders in paraplegics.
Neurology 2 : 332—340, 1952
- Cooper I. S., Rynearson E. H., Bailey A. A. and McCarthy C. S.
The relation of spinal cord diseases to gynecomastia and testicular atrophy.
Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 25 : 320—326, 1950
- Counseller V. S. and Walker M. A.
Congenital absence of testes (Anorchia)
Ann. Surg. 98 : 104, 1933
- Dantschakoff V.: Der Aufbau der Geschlechts beim höheren Wirbeltier.
Jena 1941
- Dawydowski J. W. Die path Anatomie und Pathologie des Fleckfiebers.
Erg. Path. 20/II 572
- Dick: W.: Hodenatrophie bei Störungen des scrotalen Wärmeaushaltes:
Beitr. z. klin. Chirurgie 165 : 299—326, 1937
- Doepfmer R.: Zur Kenntnis der Aspermie. I. Mitteilung
der Hautarzt 8 : 337—346, 1957
- Doepfmer R.: Zur Kenntnis der Aspermie. II. Mitteilung
der Hautarzt 8 : 385—389, 1957
- Doepfmer R.: Die männliche Infertilität.
Mediz. Klin. 52 : 2105—2110 und 2145—2151, 1957
- Dreßler W. Sexualstörungen nach lumbaler Grenzstrangresektion.
Dtsch. Med. Wschr. 739—741, 1949
- Dreyfus I. R.: Der Geschlechtswechsel beim Hermaphroditismus.
Schwz. Med. Wschr. 6, 1951
- Eichenberger E. und O. Grossens: Fructose und Fructolyse im menschlichen Samen. Schweiz. Md. Wschr. 1073, 1950
- Engelmann G. T.: The increasing sterility of american women.
J. A. M. A. 1901 zit. bei Giles A. in Steril. in Women London 1919.
- Engle E. T.: The testis biopsy in Infertility. J. of Urol 57 : 789, 1947
- Engle E. T.: The life history of the human testis. J. of Urol. 74 : 379, 1954
- Fränkel E.: Orchitis variolosa. Berl. Klin. Wschr. 422, 1917
- Fränkel E. und Hartwich: Über das Verhalten der Hoden in bakterieller und histologischen Beziehung bei akuten Infektionskrankheiten.
Virch. Arch. 242 : 195, 1923
- Fürbringer und Hahn: Dtsch. Med. Wschr. 1062, 1904 zit. bei Nikolowski W. in:
Die Indikation zur Hodenbiopsie bei männlichen Fertilitätsstörungen.
Ztschr. f. Haut- und Geschlechtskrankheiten XXIII : 72, 1957
- Fulci F.: die aktuelle interstitielle rheumatische Orchitis.
Beitr. path. Anat. 57 : 183, 1913
- Getzoff P. L.: Clinical evaluation of testicular biopsy and rebound phenomem,
Fert. and Steril. 6 : 465—474, 1955
- Gilbert Dreyfus J., Zara M., Savoie J. C. and Lumbrose P.
Ann. Endocrinol. 15 : 477, 1954 zit. bei Tillinger in Testicular morphio-
logy. Acta Endocrinologica Suppl. 30 (XXX)
- Giles A.: Sterility in Women. London 1919

- Goette: Beitrag zur Atrophie des menschlichen Hodens. Gewebe und Konstitutionspathologie 2 : 1, 1921
- Grabstald H.: Genitourinary lesions in leprosy with special reference to the problem of atrophy of the testes. J. A. M. A. 1287, 1952
- Groopner H. und W. Nikolowski: Ejakulat Fructose und Fertilitätsdiagnostik. Dtsch. Med. Wschr. 1926, 1954
- Grosser O.: Grundriß der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Springer Verlag 1948
- Günsel E.: Zur Frage der Röntgenatrophie des Hodens. Strahlentherapie 80 : 467, 1949
- Günsel E.: Über die Wärmeempfindlichkeit des Keimepithels im Rattenhoden. Strahlentherapie 80 : 299, 1949
- Hagedorn H. und Rosenthal R.: Ist die Behandlung von Fertilitätsstörungen beim Manne erfolgversprechend. Md. Welt 37 : 1140—1145, 1951
- Hamann H.: Epididymitis und Orchitis als Teilerscheinung der Bangschen Krankheit. Dermatol. Wschr. 114 : 105, 1942
- Harrison R. G.: Functional importance of the vascularisation of the testis and epididymis for the maintenance of norm. spermatogenesis. Fert. and Steril. 3 : 366—373, 1952
- Heckel N. I., Rosso W. A. and Kestel L. Spermatogenetic rebound phenomenon after administration of testosterone propionate. J. Clin. Endocrinol. 11 : 235—245, 1951
- Heinke E.: Fertilitätsstörungen beim Manne und ihre therapeutische Beeinflussbarkeit. Arch. f. Dermatologie 200 : 462—465, 1955
- Heinke E. und Knoth W.: Fertilitätsstörungen durch Mumpsorchitis. Arch. f. klin. und experimentelle Dermatologie 201 : 298—310, 1955
- Heinke E. und Tonutti E.: Studien zur Wirkung des Testosterons auf die spermiogenetische Aktivität des Hodens bei Oligospermie. Dtsch. Med. Wschr. 566, 1956
- Heller C. G. zit. bei Bandmann F. Die Beeinflussung der Hodenfunktion durch Resektion des lumbalen Grenzstranges. Chirurg 20 : 3, 1949
- Heller C. G. and Nelson W. O. Classification of male hypogonadism and a discussion of the pathologic physiology, diagnosis and treatment. J. Clin Endocrinol. 8 : 345, 1948
- Heller C. G., Nelson W. O. and Roth A. A.: Functional prepuberal castration in males. J. Clin. Endocrinol. 3 : 586, 1943
- Heller C. G., Nelson W. O., Hill I. B., Henderson E. Maddock W. O., Jungck E. C., Paulsen C. A. and Mortimore G. E. Improvement in spermatogenesis following depression of the human testis with testosterone. Fert. and Steril. 1 : 415, 1950
- Heni F.: Die primäre Atrophie der Keimdrüsen des Mannes. Klin. Wschr. 741—746, 1952
- Hepburn R. H.: Anorchism. J. of Urol. 62 : 65, 1949
- Horne H. W. Jr., Paul D. P. and Munro D. Fertility studies in the human male with traumatic injuries of the spinal cord and cauda equina. New England J. Med. 239 : 959—961, 1948

- Hotchkiss R. S.: Fertility in men. Philadelphia: J. B. Lippincott Co 1944
- Hotchkiss R. S. Methodes in sperm analyses and evaluation of therapeutic procedures J. A. M. A. 107 : 1849—1851, 1936
- Howard R. P., Sniffen R. C., Simmons F. A. and Albright F. Testicular deficiency: A clinical and pathologic study. J. Clin. Endocrinol. 10 : 121, 1950
- Howard R. P., Simmons F. A. and Sniffen R. C. Differential diagnosis in male sterility. With consideration of the role of endocrine therapy. Fert. and Steril. 1 : 95—114, 1950
- Huhner M.: Sterility in the male and female. New York 1913
- Hurst A. F.: Sterility and psychoneuroses following lumbal sympathectomy. Lancet 1 : 805—806, 1935
- Hutchinson E. C. and Longson D.: Testicular failure in dystrophia myotonica. Acta endocrinologica 22 : 264—272, 1956
- Joël C. A.: der hypergonadotrope Hypogonadismus: Diagnostik und Therapie. Schweiz. Med. Wschr. 1159, 1952
- Joël C. A. Studien am menschlichen Sperma. Schwabe Basel 1953
- Joël C. A. Imbedding of the seminal fluid. Lab. a. Clin. Med. 24 : 970—972, 1938
- Jores A. und H. Nowakowski:
Diag. und Therapie der Keimdrüseninsuffizienz des Mannes.
Wien. Z. inn. Med. 35 : 97—106, 1954
- Jores A. in Handbuch inn. Medizin, VII/1 Springer 1955
- Just A.: Recherches sur la differenciation sexuelle de l'embryon de lapin. Arch. anat. micr. et morphol. exp. 36 : 271, 1947
- Kehrer: Beiträge zur klin. und experim. Geburtshilfe und Gynäkologie 1879. Zit. bei A. Giles: Sterility in Women London 1919
- Keschner M. and Davison C. Dystrophia myotonica; Clinicopathologic Study. Arch. Neurol. and Psychiat. 30 : 1259—1275, 1933
- Kiesselbach A.: Die Geschlechtsorgane des Mannes in: Die Sexualität des Menschen von H. Giese. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1955
- Kirsh I. E. Radiation dangers in diagnostic radiology. J. A. M. A. 158 : 1420, 1955
- Knaus H.: Zur Funktion des Hodens nach der Vasektomie. Klin. Wschr. 129, 1937
- Lane-Roberts C., Sharman A., Walker K, Wiesner B. P., Sterility and impaired Fertility. London 1939
- Langendoorff H.: Zur Problematik der Strahlengefährdung des Menschen. Med. Klinik 52 : 251—254, 1957
- Leroy G. V.: The medical sequelae of the atomic bomb explosion. J. A. M. A. 139 : 1143—1148, 1947
- Lubarsch B.: Einiges zur pathologischen Anatomie und Histologie der Endocarditis lenta. Virch. Arch. 246 : 323, 1923
- Maddock W. O.: Antihormone formation complicating pituitary gonadotropin. Therapy in infertile men. J. Clin. Endocrinol. 9 : 213, 1949
- Manca C.: Über die Mumpsorchitis. Virch. Arch. 285 : 426, 1932
- Mann T.: Metabolism of semen. Encymology 9 : 329—390, 1949
- Mann T.: Biochemistry of semen. Methuen a. Comp. London 1955
- Marquardt H.: Strahlenschädigung des Erbgutes durch energiereiche Strahlen. Dtsch. Med. Journ. 8 : 345—350, 1957

- Mason A.: Nutritional significance of vitamin A disturbance of reproductive function. in: The newer Knowledge of nutrition. Fifth Edition. E. V. McCollum, E. Orent, Keiles and H. G. Day: New York the McMillan Company 1944
- Mazer and Israël: Menstrual Disorders and Sterility. New York 1940
- McCaughy J. E. and Brown: Quart. J. Med. 19:303, 1950 zit. bei Tillinger K. G. in Testicular Morphology. Acta endocrinol. Suppl. 30 (XXX).
- McCullagh D. R. and Walsh E. L.: Experimental hypertrophy and atrophy of the prostate gland.
Endocrinol. 19:466, 1935
- McCullagh E. P., Gold A. and McKendry B. R.
Alterations in testicular structure and function in organic disease of the pituitary.
J. Clin. Endocrinol. 10:871, 1950
- McCullagh E. P., Sirridge W. T. and McIntosh H. W.
Gametogenic failure with high urinary gonadotropin. J. Clin. Endocrinol. 10:1533—1546, 1950
- McLeod J.: The semen specimen in diagnosis in sterility. Edited by E. T. Engle Springfield: CC Thomas 1946
- McLeod J.: The male factor in fertility and infertility.
Fert. and Steril. 4:297, 1952
- McLeod J. and R. S. Hotchkiss: Effekt of hyperpyrexia upon spermatozoa counts in men. Endocrinol. 28:780, 1941
- Meaker S.: Human sterility. Baltimore 1934
- Michelson L.: Studies of male fertility. Bilateral lesion of the genital organ stimulating unilateral involvement.
Fert. and Steril. 3:316—320, 1952
- Moench G.: Studien zur Fertilität. Stuttgart 1931
- Mooench G.: Männliche Fruchtbarkeit in: Seitz und Amreich (Biologie des Weibes) Band III 307—389, Berlin 1952
- Moore C. R.: Biologie background of male sterility.
Fert. and Steril. 3:453—460, 1952
- Moore K. L., Graham M. A. and Barr M. L.: The detection of chromosomal sex in hermaphrodites from a skin biopsy.
Surg. Gynec. Obstet. 96:641, 1953
- Mottram J. C. and Cramer W.: On general effects of exposure to radium on metabolism and tumor growth in rat and special effects on testis und pituitary.
Quart. J. Exper. Physiol. 13:209, 1923
- Müller G.: Der erbkonstitutionelle Hypogonadismus als Dispositionsfaktor der Lebercirrhose. Med. Klin. 71, 1952
- Munro D., Horne H. W. Jr., Paull D. P.: The effect of injuries to the spinal cord and cauda equina on the sexual potency of men.
New England J. Med. 239:905—911, 1948
- Nadler C. S., Steiger W. A., Troncelletti M. and Durant Th. M.: Dysstrophia myotonica with special reference to endocrine function.
J. Clin. Endocrinol. 10:630—636, 1950
- Nelson W. O.: Testicular morphology in eunuchoidal and infertile men.
Fert. and Steril. 1:477—488, 1950
- Nelson W. O.: Mammalian spermatogenesis: Effect of experimental cryptorchidism in the rat and non descent of the testis in man.
Recent. Progr. in Hormone Res. 6:29, 1951

- Nelson W. O. and Heller C. G. Diseases of the reproductive system.
Ann. Rev. Med. Stanford 2 : 179, 1951
- Nikolowski W.: Die Indikationen zur Hodenbiopsie bei männlichen Fertilitätsstörungen.
Ztschr. f. H. u. G. XXIII; 72, 1957
- Nordlander E.: Male sterility, diagnosis, aetiology and treatment.
Fifth Meeting of the Scand. Society of Obstetricians and Gynecologists in Stockholm Aug. 1948
- Nordlander E.: Studier over Parotit orchitens Influens pa Spermiogenesis.
Lund Hakan Ohlssons Boktryckeri 1948
- Nowakowski H.: Primäre Hodeninsuffizienz, in: Die Sexualität des Menschen von H. Giese. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1955
- Nowakowski H.: Bilateral testicular atrophy as a result of scrotal hematoma in the newborn.
Acta Endocrinol. 18, 501, 1955
- Nowakowski H.: Diagnosis and therapy of male hypogonadism.
Acta Endocrinologica Suppl. 31 : 117—148, 1957
- Nowakowski H. und Schirren C.: Spermaplasmafruktose und Leydigzellfunktion beim Manne.
Klin. Wschr. 34 : 19—25, 1956
- Nowakowski H. und Schmidt H.: 5. Symposium dtsch. Gesellschaft für Endokrinologie. Springer Verlag Heidelberg, zit. in Diagnosis and therapy of male hypogonadism.
H. Nowakowski: Acta Endocrinol. Suppl. 31 : 117, 1957
- Oeser H.: Strahlenschutz und Prophylaxe von Strahlenschädigungen
Dtsch. Med. Journ. 8 : 350—352, 1957
- Orthner H.: Anatomie und Physiologie der Sexualstörungen.
in Sexualität des Menschen von H. Giese. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1955
- Oversier C.: Differentialdiagnose des Hypogonadismus beim Manne
Med. Klin. 379, 1956
- Oversier C.: Zur Deutung des Erscheinungsbildes bei Störungen der Gonadenanlage. Schweiz. Med. Wschr. 87 : 285, 1957
- Platzansky K., Pillar S. and Solbach G.: Spinal cord lesion with hypogonadism and gynecomastia chromosomal sex.
J. Clin. Endocrinol. and Metab. 16 : 1607—1613, 1956
- Poppen J. L. and Lemmon Ch. J. A. M. A. 134, 1947 zit. bei Burckhart Th. und Schmitt A. (in) Zur Frage der Beeinflussung der Sexualfunktion einschließlich der Spermienogenese durch Eingriffe am abdominalen Grenzstrang. Med. Klin. 1310, 1949
- Posner C.: Die diagnostische Hodenpunktion.
Berl. Klin. Wschr. 42 : 1119, 1905
- Prader A.: Hypogonadismus beim Knaben.
Schweiz. Med. Wschr. 737, 1955
- Reich J. und J. Hradec: Endokrinologie 31 : 171, 1954 zit. bei Nowakowski in: Diagnosis and therapy of male hypogonadism.
Acta endocrinol. Suppl. 31 : 117—148, 1957
- Raboch J. und Janer Z.: Über die Fertilität von Männern mit Kryptorchismus.
Schweiz. Med. Wschr. 85 : 1196—1199, 1955
- Robinson J. N. and E. T. Engle: Effect of neutron radiation on the human testis. A case report. J. of Urol. 51 : 781, 1949

- Roosen Runge E. C.: Quantitativ investigations on human testicular biopsies. *Fert. and Steril.* 7 : 251, 1956
- Rupp J., Cantarow A., Rakoff A. E. Paschkis K. E.: Hormone excretion in liver disease and in gynecomastia. *J. Clin. Endocrinol.* 11 : 688—699, 1952
- Sangree H.: Male Sterility. *J. A. M. A.* 115 : 1433, 1940
- Schneider W. and W. W. Scheuerlen: Unspezifische Nebenhodenentzündung und grippaler Infekt. *Z. Haut und Geschlechtskrankheiten* 1 : 105, 1946
- Simmonds: Über Geburtsschädigung des Hodens. *Verhandlung der dtsh. path. Gesellschaft* 1910 Bd. XIV 247
- Simmons F. A.: Clinical interpretation of the semen analysis in diagnosis in sterility. Edited by E. T. Engle Springfield CC Thomas 1946
- Slotopolsky B. und Schinz H. R. Histologische Befunde bei Sexualverbrechern. *Virch. Arch. path. Anat.* 257 : 294, 1925
- Slotopolsky B.: Neuere Anschauungen über die Biologie der männlichen Keimdrüse. *Erg. Chirurg.* 21. 1928
- Smith P. E. Chapter XVI in Sex and internal secretions. Edited by Allen Danforth and Doisy Baltimore: Williams and Wilkins 1939
- Sniffen R. C.: The testis. I. The normal testis. *Arch. Path.* 50 : 259, 1950
- Sniffen R. C.: Histology of the normal and abnormal testis at puberty. *Biology of the testes.* *Ann New York Acad. Sci.* 55 : 609—618, 1952
- Sohval A. R. and Soffer L. J.: Congenital testicular deficiency. I. Absence of Spermatogonia, Sertoli- and Leydig cells as a cause of eunuchoidism with cryptorchism. *J. Clin. Endocrinol.* 12 : 1229—1238, 1952
- Sohval A. R. and Soffer L. J.: Congenital familial testicular deficiency. *Am. J. Med.* 14 : 328, 1953
- Sohval A. R. and Soffer L. J. Congenital testicular deficiency: II. Defective Sertoli cell differentiation in Hypogonadism of so called obscure Origin. *J. Clin. Endocrinol.* 13 : 408—414, 1953
- Sörensen: The dehydrogenisation power of sperm cell on measure for the fertility of sperma. Monographie: Kopenhagen.
- Stemmermann G. N., Weiß L., Auerbach O., Friedman M. A study of the germinal epithelium in male paraplegics. *Am. J. Clin. Path.* 20 : 24, 1950
- Talbot H. S.: A report on sexual function in paraplegics. *J. Urol.* 61 : 265, 1949
- Tillinger K. G. Birke G., Frankson C. and Plantin L. O.: The steroid production of the testicles and its relation to number and morphology of Leydig cells. *Acta Endocrinol.* 19 : 340, 1955
- Tillinger K. G.: Testicular Morphology. A histopathological study with special reference to biopsy findings in hypogonadism with mainly endocrine disorders and in gynecomastia. *Acta endocrinol. Suppl.* 30 (XXX).
- Trabucco A.: Congenital male sterility. *J. Urol.* 80 : 156, 1950
- Trautmann J., Frey J. G., Schaaf J.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung kleinster Röntgendosen auf das Keimepithel des Rattenhodens. *Strahlentherapie* 91 : 602
- Tyler E. T. and Singher H. O.: Male infertility: Status of treatment, prevention and current research. *J. A. M. A.* 160 : 91, 1956
- Wassiljeff A. A.: *Z. Urol. Chirurg.* 30 : 375, 1930 zit. bei Heinke und Knoth: Fertilitätsstörungen durch Mumpsorchitis *Arch. f. klin. und experim. Dermatologie* 201 : 298—310, 1955

- Wattenwyl H. und Joel C. A.: Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Rattenhoden. II. Mitteilung. Strahlentherapie: 70 : 499, 1941
- Weichselbaum A. Über Veränderungen der Hoden bei chronischem Alkoholismus. Verhandlungen der deutschen Path. Gesellschaft Bd. XIV 234, 1910
- Weisman A. Spermatozoa and Sterility. New York 1941
- Weyeneth R.: Über die histologischen Befunde (Hodenbiopsie bei Aspermie Azoospermie und deren Behandlung. Arch. f. Gynäkologie 184 : 420, 1954
- Wildbolz H. Lehrbuch der Urologie. Berl. Springer 1924
- Wilkins L., Grumbach M. M. and van Wyk: J. Clin. Endocrinol. 14 : 1270 1954. zit. bei Prader A. Hypogonadismus beim Knaben. Schweiz. Med. Wschr. 737, 1955
- Wilkins L.: The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Springfield III, 1950
- Williams T. L., Cantarow A., Paschkis K. E. and Havens W. P.: Urinary 17 Ketosteroids in chronic liver disease. Endocrinology 48 : 651—656, 1951
- Yamada Y.: Orchitis paratyphosa. Zbl. Hautkrankheiten 60 : 95, 1938 (Jap. of Dermat. 43 : 139, 1938)
- Young W. C.: Study of function of epididymis; functional changes undergone by spermatozoa during their passage through epididymis and vas deferens in guinea pig. J. Exper. Biol. 8 : 151—162, 1931
- Zeitlin A. B., Cottrell B. L. and Lloyd F. A.: Sexology of the paraplegic male. Fert. and Steril. 8 : 337, 1957

Am Ende dieser Arbeit möchte ich Herrn Privatdozenten Dr. med. Rudolf Doe p f m e r vielmals für die Überlassung des Themas, für seine ständige Hilfsbereitschaft während der Abfassung der Arbeit und für die Übernahme des Referates meinen besonderen Dank aussprechen.

Herrn Professor Dr. med. Hans Sch u e r m a n n danke ich ergebenst für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Lebenslauf

Am 20. 4. 1927 wurde ich als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Bruno Kapp und seiner Ehefrau Maria Magdalena Kapp in Werneck bei Schweinfurt geboren. In meinem Heimatort besuchte ich die Volksschule und trat nach Abschluß der 5. Volksschulklasse in die Oberschule am Gardistenplatz in Würzburg ein. Nach Übertritt in die 7. Oberschulklasse wurde ich im Herbst 1944 zum Reichsarbeitsdienst und im Januar 1945 zum Militärdienst eingezogen. Im Juli 1947 kehrte ich aus russischer Kriegsgefangenschaft heim. 1948 besuchte ich einen Sonderlehrgang für Kriegsteilnehmer an der Oberrealschule in Ansbach und legte im Dezember 1948 die Reifeprüfung ab. Vom Wintersemester 1949 an studierte ich an der Universität Würzburg Medizin und beendete mein Studium an der gleichen Universität im Juli 1956 mit dem ärztlichen Staatsexamen. Anschließend war ich 2 Monate als Vertreter in einer Allgemeinpraxis und seitdem in der Univ.-Hautklinik Würzburg tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Karl Kapp



